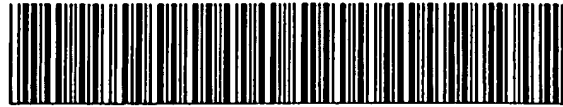


PCT

世界知的所有権
国際事務



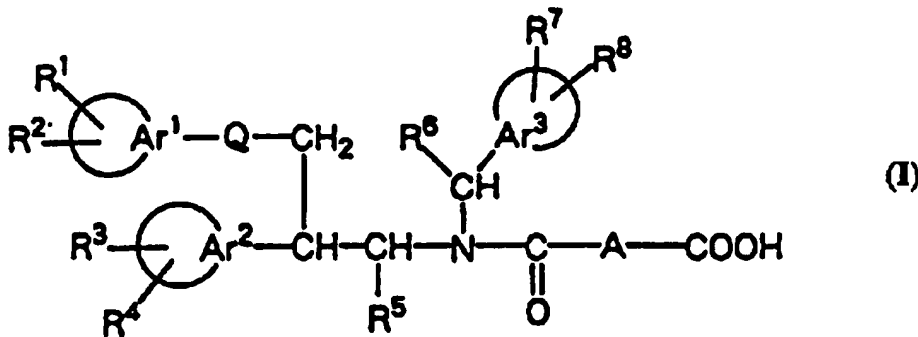
特許協力条約に基づいて

WO 9605168A1

<p>(51) 国際特許分類6 C07C 233/13, 233/25, C07D 213/40, 261/08, 307/68, 405/12, A61K 31/19, 31/34, 31/42</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO96/05168 (43) 国際公開日 1996年2月22日(22.02.96)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/01588 (22) 国際出願日 1995年8月10日(10.08.95) (30) 優先権データ 特願平6/210646 1994年8月11日(11.08.94) JP 特願平7/109067 1995年4月10日(10.04.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 岩沢善一(TWASAWA, Yoshikazu)[JP/JP] 青山哲也(AOYAMA, Tetsuya)[JP/JP] 川上久美子(KAWAKAMI, Kumiko)[JP/JP] 新井幸恵(ARAI, Sachie)[JP/JP] 佐藤俊彦(SATO, Toshihiko)[JP/JP] 門田芳明(MONDEN, Yoshiaki)[JP/JP] 〒300-33 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受理の際には再公開される。</p>	

(54) Title : SUBSTITUTED AMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 置換アミド誘導体

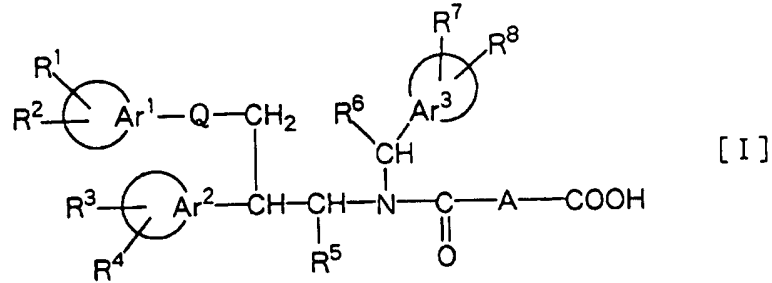


(57) Abstract

A compound represented by general formula (I), a medicinally acceptable salt or ester thereof, and an antineoplastic containing the same as the active ingredient, wherein Ar¹, Ar² and Ar³ represent each aryl or heteroaryl; A represents an optionally substituted hydrocarbon group; Q represents -(CH₂)_m- (m being an integer of 1 to 6) or -(CH₂)_n-W-(CH₂)_p- (W being oxygen, sulfur, vinylene or ethynylene; and n and p being each an integer of 0 to 3); R¹ represents hydrogen, halogeno, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, or optionally substituted aryl or heteroaryl; R², R⁷ and R⁸ represent each hydrogen, halogeno, hydroxy, lower alkyl or lower alkoxy; R³ and R⁴ represent each hydrogen, halogeno, hydroxy, amino, nitro cyano, carboxy, lower alkoxy carbonyl, carbamoyl, lower alkyl carbamoyl, lower alkyl, lower hydroxyalkyl, lower fluoroalkyl or lower alkoxy; R⁵ represents lower alkyl; and R⁶ represents hydrogen or lower alkyl.

(57) 要約

本発明は一般式 [I]



[式中、Ar¹、Ar²及びAr³はアール基、複素芳香環基；Aは置換基されていてもよい炭化水素基；Qは-(CH₂)_m- (mは1ないし6の整数) 又は-(CH₂)_n-W-(CH₂)_p- (Wは酸素原子、硫黄原子、ビニレン基、エチニレン基；n及びpは0ないし3の整数) で表される基；R¹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、置換基されていてもよい、アール基、複素芳香環基；R²、R⁷及びR⁸は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基；R³及びR⁴は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級フルオロアルキル基、低級アルコキシ基；R⁵は低級アルキル基；R⁶は水素原子、低級アルキル基を意味する] で表される化合物、その医薬として許容されうる塩又はエステル及びそれらを有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AZ	アゼルバイジャン	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	FR	フランス	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SI	スロベニア
BG	ブルガリア	GG	ギニア	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドバ	SS	スウェーデン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SN	セネガル
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MT	マルタ	SZ	スワジランド
CC	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MK	マケドニア共和国	TD	チャド
CG	コンゴ	IT	イタリア	ML	マリ	TG	トーゴ
CH	スイス	JP	日本	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CI	コートジボワール	KE	ケニア	MW	モザンビーク	TM	トルクメニスタン
CM	カメルーン	KR	韓国	MX	メキシコ	TR	トルコ
CN	中国	KZ	大韓民国	NE	ネーデルラント	TT	トリニダード・トバゴ
CZ	チェコ共和国	KG	キルギスタン	NL	オランダ	TU	トルクメニスタン
DE	ドイツ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	UG	ウガンダ
		KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	US	米国
		LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
						VN	ベトナム

明 細 書

置換アミド誘導体

5

技 術 分 野

本発明は新規な置換アミド誘導体に関する。更に詳しくは、本発明の置換アミド誘導体は生体内の蛋白質-ファルネシルトランスフェラーゼ (PFT) を阻害することにより、癌遺伝子蛋白質 Ras の機能発現を抑制し、抗腫瘍作用を有するので抗腫瘍剤として有用である。

10

背 景 技 術

ras癌遺伝子は突然変異により活性化され、その翻訳生産物である Ras 蛋白質は正常細胞を癌細胞へと形質転換する上で、重要な役割を果たしている。この ras 癌遺伝子の活性化は、結腸直腸癌や膵臓癌等の多くの癌で観察され、その割合はヒト癌全体の約 25% に達すると言われている。したがって、これら ras 癌遺伝子の活性化を抑えたり、また、その生産物たる Ras 蛋白質の機能を阻害すれば、癌化の抑制に繋り抗癌効果が期待できる。

15

ところで、最近、Ras 蛋白質の機能発現には、Ras 蛋白質自身のファルネシル化が必要であり、このファルネシル化を阻害すると、Ras 蛋白質の細胞膜への局在性が抑えられ、癌細胞への形質転換が阻害されることが明らかとなった。蛋白質-ファルネシルトランスフェラーゼ (PFT) は、この Ras 蛋白質のファルネシル化を触媒する酵素であり、この酵素を阻害すれば発癌 Ras 蛋白質の機能発現を抑えることができる。また、この酵素は生体内において、極めて限られた蛋白質のファルネシル化にしか関与せず、そのため、この酵素の阻害剤は、安全で、非常に選択性の高い抗癌剤となることが期待される。これら観点から、近年、数多くの PFT 阻害剤が開発されてきた [セル (Cell)、第 57 巻、1167 - 1177 頁 (1989 年); プロシーディング・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス (Proc.Natl.Acad.Sci.)、第 86 巻、8323 - 8327 頁 (1989 年); 同第 90 巻、2281 - 2285 頁 (1993 年); サイエンス (Science)、第 245 巻、379 - 385 頁 (1989 年); 同第 260 巻、1934 - 1937 頁 (1993 年); 同第 260

20

25

30

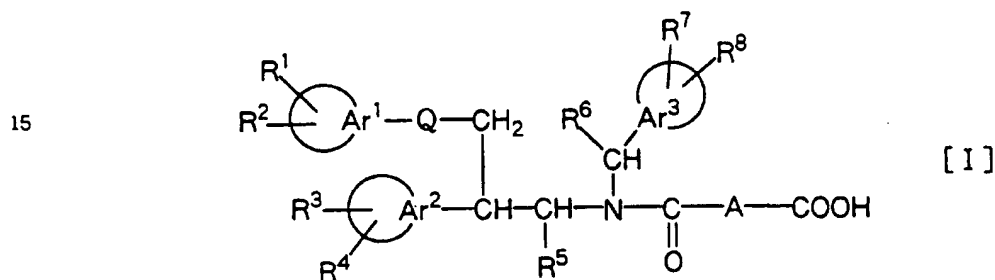
巻、1937 - 1942 頁 (1993 年) ; ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミ
 ストリー (J.Biol.Chem.)、第 266 巻、15575 - 15578 頁 (1991 年) ; ジャー
 ナル・オブ・アンティバイオティクス (J.Antibiotics)、第 46 巻、222 - 227
 頁 (1993 年) ; 特開平 5 - 201869 号公報 ; 同 5 - 213992 号公報等参照]。

5 しかしながら、現在までのところ、報告された全ての PFT 阻害剤は細胞内
 での活性が低かったり、in vivo (生体内) での効果が不十分である等、なお
 医薬としての開発には問題が残されている。

発明の開示

10 本発明の目的は、蛋白質-ファルネシルトランスフェラーゼ (PFT) を阻
 害することにより、癌遺伝子蛋白質 Ras の機能発現を抑制し、その結果、抗
 腫瘍効果をもたらす新規な抗腫瘍剤を提供することである。

本発明者らは、一般式 [I]



[式中、



25 は同一又は異なって、アリール基又は複素芳香環基を ; A は低級アルキル基、
 水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低
 級カルボキシアルキル基、アリール基及びアラルキル基からなる群より選ば
 れる置換基を有していてもよい炭素数 2 ないし 8 の飽和又は不飽和脂肪族炭
 30 化水素基を ; Q は - (CH₂)_m - (ここにおいて、m は 1 ないし 6 の整数を意味
 する) 又は - (CH₂)_n - W - (CH₂)_p - (ここにおいて、W は酸素原子、硫
 黄原子、ビニレン基又はエチニレン基を ; n 及び p は同一又は異なって、0 ない
 し 3 の整数を意味する) で表される基を ; R¹ は水素原子、ハロゲン原子、水
 酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はハロゲン原子、低級アルキ

ル基及び低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよいアリール基若しくは複素芳香環基を； R^2 、 R^7 及び R^8 は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を； R^3 及び R^4 は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級フルオロアルキル基又は低級アルコキシ基を； R^5 は低級アルキル基を； R^6 は水素原子又は低級アルキル基を意味する] で表される化合物が蛋白質-ファルネシルトランスフェラーゼ (PFT) を阻害することにより、癌遺伝子蛋白質 Ras の機能発現を抑制し、その結果、抗腫瘍剤として有用であることを見出し本発明を完成した。

本発明は、一般式 [I] で表される化合物、その医薬として許容されうる塩又はエステル及びその用途に関する。

本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

アリール基とは、フェニル基、ナフチル基又はアントリル基を意味し、フェニル基、ナフチル基が好適である。

複素芳香環基とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より、同一又は異なって選ばれる1又は2の複素原子を含有する5員若しくは6員の単環式芳香族複素環基又は該単環式芳香族複素環基と前記アリール基が縮合した、若しくは同一又は異なる該単環式芳香族複素環基が互いに縮合した縮合環式芳香族複素環基を意味し、例えばピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、インダゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基等が挙げられ、中でもフリル基、チエニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエ

ニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、キノリル基等が好適である。

低級アルキル基とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、
5 中でもメチル基、エチル基等が好適である。

低級ヒドロキシアルキル基とは、水酸基を有する前記低級アルキル基、即ち、炭素数1ないし6のヒドロキシアルキル基を意味し、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基等が挙げられ、
10 中でもヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等が好適である。

低級アルコキシ基とは、炭素数1ないし6のアルコキシ基又はアルキレンジオキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、トリメチレンジオキシ基等が挙げられ、
15 中でもメトキシ基、エトキシ基、メチレンジオキシ基等が好適である。

低級カルボキシアルキル基とは、カルボキシル基を有する前記低級アルキル基、即ち、炭素数1ないし7のカルボキシアルキル基を意味し、例えばカルボキシメチル基、カルボキシエチル基、カルボキシプロピル基、カルボキシブチル基等が挙げられ、
20 中でもカルボキシメチル基、カルボキシエチル基等が好適である。

アラルキル基とは、前記アリール基を有する前記低級アルキル基を意味し、例えばベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-(2-ナフチル)エチル基等が挙げられ、
25 中でもベンジル基、フェネチル基、2-ナフチルメチル基等が好適である。

飽和脂肪族炭化水素基としては、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘプタメチレン基、オクタメチレン基が挙げられ、例えばトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基等が好適である。

30 不飽和脂肪族炭化水素基とは、炭素鎖上任意の位置に1又は2以上、好まし

くは1又は2の二重結合を有する不飽和脂肪族炭化水素基を意味し、例えばビ
ニレン基、プロペニレン基、1-ブテニレン基、2-ブテニレン基、1,3-ブ
タジエニレン基、1-ペンテニレン基、2-ペンテニレン基、1,3-ペンタジ
エニレン基、1,4-ペンタジエニレン基、1-ヘキセニレン基、2-ヘキセニ
5 レン基、3-ヘキセニレン基、1,3-ヘキサジエニレン基、1,4-ヘキサジエ
ニレン基、1,5-ヘキサジエニレン基、1,3,5-ヘキサトリエニレン基、1
-ヘプテニレン基、2-ヘプテニレン基、3-ヘプテニレン基、1,3-ヘプタ
ジエニレン基、1,4-ヘプタジエニレン基、1,5-ヘプタジエニレン基、1,
6-ヘプタジエニレン基、1,3,5-ヘプタトリエニレン基、1-オクテニレン
10 基、2-オクテニレン基、3-オクテニレン基、4-オクテニレン基、1,3-
オクタジエニレン基、1,4-オクタジエニレン基、1,5-オクタジエニレン
基、1,6-オクタジエニレン基、1,7-オクタジエニレン基、2,4-オクタ
ジエニレン基、2,5-オクタジエニレン基、2,6-オクタジエニレン基、3,
5-オクタジエニレン基、1,3,5-オクタトリエニレン基、2,4,6-オクタ
15 トリエニレン基、1,3,5,7-オクタテトラエニレン基等が挙げられ、中でも
プロペニレン基、1-ブテニレン基、1,3-ブタジエニレン基、1-ペンテニ
レン基等が好適である。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が
挙げられ、例えばフッ素原子、塩素原子が好適である。

20 低級アルコキシカルボニル基とは、炭素数1ないし7のアルコキシカルボニ
ル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロ
ポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基
等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好
適である。

25 低級アルキルカルバモイル基とは、前記低級アルキル基により、モノ置換
又はジ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、
エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基
等が挙げられる。

低級フルオロアルキル基とは、フッ素原子を有する前記低級アルキル基、
30 即ち、炭素数1ないし6のフルオロアルキル基を意味し、例えばフルオロメチ

ル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられる。

一般式 [I] で表される化合物の塩としては、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えば末端のカルボキシル基、 R^3 及び/若しくは R^4 がカルボキシル基である場合の当該カルボキシル基又は式中 A で表される飽和若しくは不飽和脂肪族炭化水素基上にカルボキシル基若しくは低級カルボキシアルキル基を有する場合の当該カルボキシル基における塩基付加塩、又は R^3 及び/若しくは R^4 がアミノ基である場合の当該アミノ基又は塩基性の複素芳香環を有する場合の当該塩基性複素芳香環上における酸付加塩の塩類を挙げることができる。

該塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

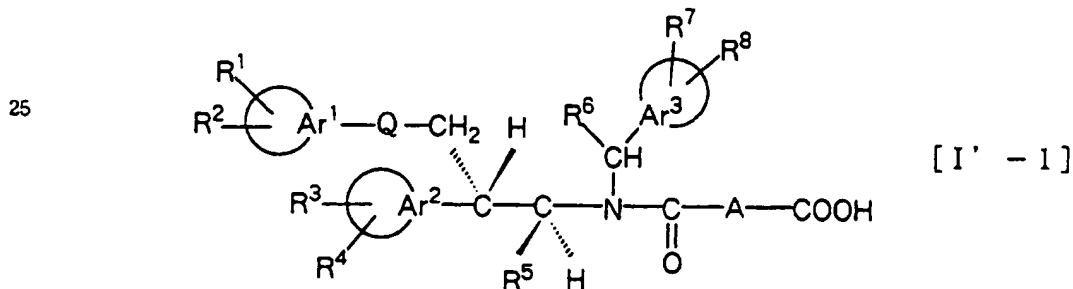
該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

一般式 [I] で表される化合物のエステルとしては、末端のカルボキシル基、 R^3 及び/若しくは R^4 がカルボキシル基である場合の当該カルボキシル基又は式中 A で表される飽和若しくは不飽和脂肪族炭化水素基上にカルボキシル基若しくは低級カルボキシアルキル基を有する場合の当該カルボキシル基における医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基等の低級アルキル基とのエステル、ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基とのエステル、アリル基、2

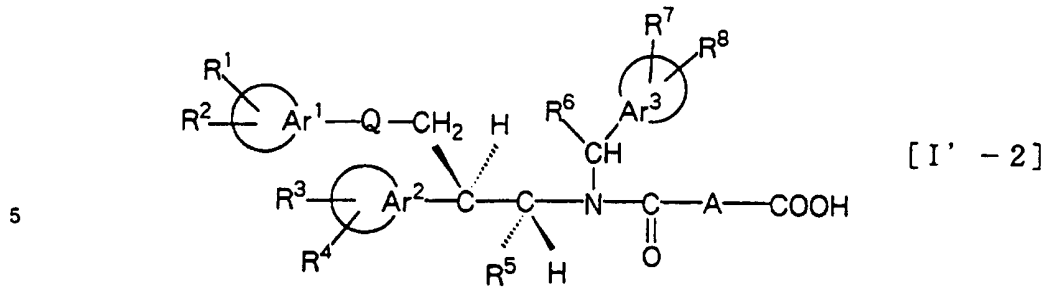
5 ーブテニル基等の低級アルケニル基とのエステル、メトキシメチル基、2-メ
 トキシエチル基、2-エトキシエチル基等の低級アルコキシアルキル基とのエ
 ステル、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-ピバロイルオ
 キシエチル基等の低級アルカノイルオキシアルキル基とのエステル、メトキ
 シカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基等の低級アルコ
 キシカルボニルアルキル基とのエステル、カルボキシメチル基等の低級カル
 ボキシアルキル基とのエステル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、
 1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基等の低級アルコキシ
 10 カルボニルオキシアルキル基とのエステル、カルバモイルオキシメチル基等
 の低級カルバモイルオキシアルキル基とのエステル、フタリジル基とのエス
 テル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル基
 等の(5-置換-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル基との
 エステル等が挙げられる。

15 更に末端のカルボキシル基又は式中Aで表される飽和若しくは不飽和脂肪
 族炭化水素基上にカルボキシル基若しくは低級カルボキシアルキル基を有す
 る場合の当該カルボキシル基の γ 位又は δ 位に水酸基が存在するとき、当該
 水酸基とカルボキシル基の間で分子内エステル、即ち、5員又は6員のラク
 トン環を形成してもよい。

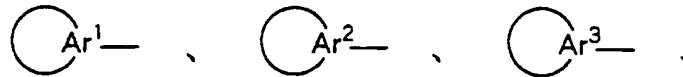
20 また、本発明の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジア
 ステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体が存在する場合があるが、本発
 明の化合物はこれら全ての立体異性体及びそれらの混合物をも包含する。中
 でも、一般式 [I' - 1]



又は一般式 [I' - 2]



[式中、



A、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸は前記の意味を有する]で表される化合物が好ましい。

またQにおける-(CH₂)_n-W-(CH₂)_p-（ここにおいて、W、n及びpは前記の意味を有する）で表される基において、Wがビニレン基の場合、該基に基づく幾何異性体として、E異性体（トランス異性体）及びZ異性体（シス異性体）が存在するが、E異性体がより好適である。

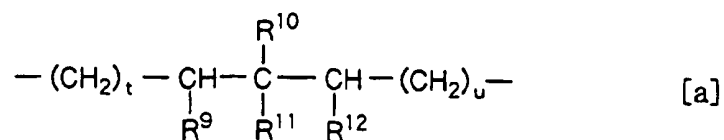
15

一般式 [I] の式中、Aで表される低級アルキル基、水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級カルボキシアルキル基、アリール基及びアラルキル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数2ないし8の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素基とは、無置換の前記飽和脂肪族炭化水素基若しくは前記不飽和脂肪族炭化水素基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記飽和脂肪族炭化水素基若しくは前記不飽和脂肪族炭化水素基を意味し、該置換基は低級アルキル基、水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級カルボキシアルキル基、アリール基及びアラルキル基からなる群より、同一又は異な

20

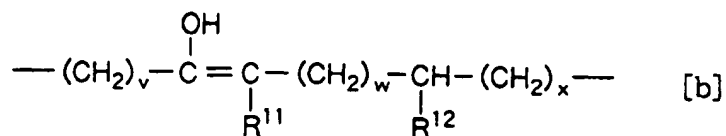
25

Aが式 [a]



30 (ここにおいて、R⁹は水素原子、水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、低級ア

ルコキシ基又はカルボキシル基を； R^{10} は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基又は低級カルボキシアルキル基を； R^{11} は水素原子、低級ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を； R^{12} は水素原子、水酸基又はカルボキシル基を； t 及び u は同一又は異なって、0ないし2の整数を意味する) で表される基である化合物及びAが式 [b]



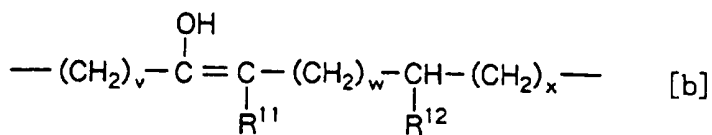
(ここにおいて、 R^{11} は水素原子、低級ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を； R^{12} は水素原子、水酸基又はカルボキシル基を； v は0又は1を； w 及び x は同一又は異なって、0ないし2の整数を意味する) で表される基である化合物が好適である。

Aが式 [a] で表される場合、 R^9 としては、水素原子、水酸基、カルボキシル基等が、 R^{10} としては、カルボキシル基、カルボキシメチル基等の低級カルボキシアルキル基等が、 R^{11} 及び R^{12} としては水素原子、カルボキシル基等が好適であり、 t 及び u としては同一又は異なって、0又は1が好適である。

Aが式 [b] で表される場合、 R^{11} としてはヒドロキシメチル基等の低級ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基等が、 R^{12} としては水素原子が、 v 、 w 及び x としては0が特に好適である。

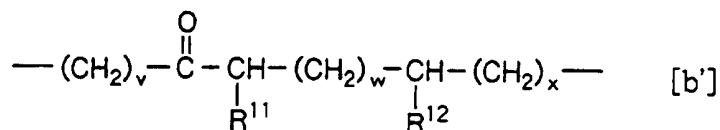
また、一般的に式 [b] で表されるような部分構造を有する化合物の場合、下記に示すごとく、エノール形とケト形の互変異性が存在することがよく知られているが、本発明の化合物はエノール形、ケト形の異性体及びそれらの混合物をも包含する。

(以下余白)



(エノール形)

5



(ケト形)

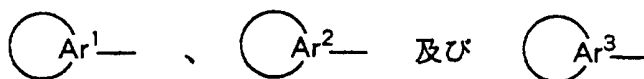
10

(ここにおいて、 R^{11} 、 R^{12} 、 v 、 w 及び x は前記の意味を有する)

Q としては、Q が $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$ (ここにおいて、 m は前記の意味を有する) で表される基の場合、 m は 1 ないし 4 のときが好適であり、 $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}W\text{---}(\text{CH}_2)_p\text{---}$ (ここにおいて、 W 、 n 及び p は前記の意味を有する) で表される基の場合、 W はビニレン基又はエチニレン基、より好ましくはビニレン基のときが、また n 及び p は同一又は異なって、0 又は 1 のときが好ましい。

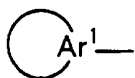
15

一般式 [I] で表される化合物の



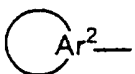
20

については、



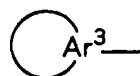
がフェニル基、ナフチル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基又はベンゾオキサゾリル基である場合、

25



がフェニル基である場合及び

30



がナフチル基、ベンゾフラニル基又はベンゾチエニル基である場合が好適である。

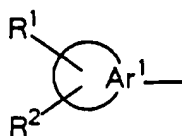
- 5 R¹は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよいアリール基若しくは複素芳香環基を； R²は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味し、それぞれ



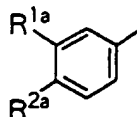
で表されるアリール基又は複素芳香環基上の置換可能な任意の位置に置換することができる。

- 15 R¹におけるハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよいアリール基若しくは複素芳香環基とは、無置換の前記アリール基若しくは前記複素芳香環基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記アリール基若しくは前記複素芳香環基を意味し、該置換基はハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上選択することができるが、中でも無置換の前記アリール基又は複素芳香環基等が好ましい。
- 20

一般式 [I] で表される化合物中、式



- 25 で表される基としては、例えば

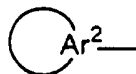


- 30 (ここにおいて、R^{1a}は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を； R^{2a}は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を意味する)

で表される基、ナフチル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基及びベンゾイミダゾリル基等が挙げられ、より具体的にはフェニル基、2-ベンゾ [b] フラニル基、2-ベンゾ [b] チエニル基、2-ナフチル基、2-ベンゾオキサゾリル基等が好ましい。

- 5 R^3 及び R^4 は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級フルオロアルキル基又は低級アルコキシ基を意味し、それぞれ

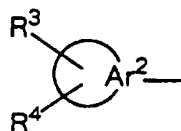
10



で表されるアリール基又は複素芳香環基上の置換可能な任意の位置に置換することができる。

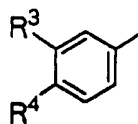
式

15



で表される基としては、例えば

20



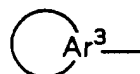
- (ここにおいて、 R^3 及び R^4 は前記の意味を有する) で表される基、ナフチル基及び環上に R^3 を有するピリジル基、フリル基若しくはチエニル基等が挙げられ、より具体的には4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、3-クロロ-4-メチルフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-アミノフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、4-メチルカルバモイルフェニル基、4-ヒドロキシメチルフェニ
- 25
- 30

ル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-シアノフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基、4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル基、3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル基、3,4-ビス(メトキシカルボニル)フェニル基、3,4-ビス(ヒドロキシメチル)フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5-メチルフリル基、5-メチルチエニル基、6-メチル-3-ピリジル基等が好ましい。

R⁵としては、メチル基、エチル基、プロピル基等が好適であり、特にメチル基、エチル基等が好ましい。

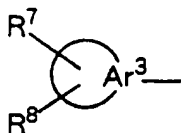
R⁶としては、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基等が好適であり、特に水素原子、メチル基等が好ましい。

R⁷及びR⁸は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味し、



で表されるアリール基又は複素芳香環基上の置換可能な任意の位置に置換することができる。

式



で表される基としては、例えば



(ここにおいて、R^{7a}及びR^{8a}は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する)で表される基、ナフチル基、キノリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾフラニル基及びベンゾチエニル基等が挙げられ、より具体的には3,4-ジクロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、2-ナフチル基、2-ベンゾオキサゾリル基、2-ベンゾ[b]フラニル基、2-ベンゾ[b]チエニル基、

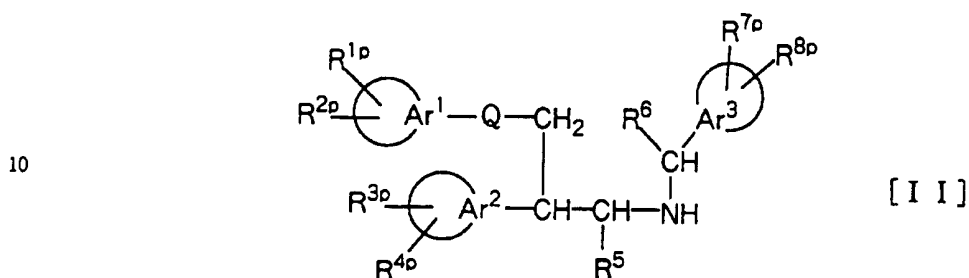
5-ベンゾ [b] チエニル基等が好ましい。

次に本発明化合物の製造法について説明する。

一般式 [I] で表される本発明化合物は、例えば下記の製造法 1、2、3、4、5、6 又は 7 に示す方法により製造することができる。

5 製造法 1

一般式 [II]



[式中、



は同一又は異なって、アリール基又は複素芳香環基を；Qは $-(CH_2)_m-$ （ここにおいて、mは1ないし6の整数を意味する）又は $-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$ （ここにおいて、Wは酸素原子、硫黄原子、ビニレン基又はエチニレン基を；n及びpは同一又は異なって、0ないし3の整数を意味する）で表される基を；R^{1p}は水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよいアリール基若しくは複素芳香環基を；R^{2p}、R^{7p}及びR^{8p}は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を；R^{3p}及びR^{4p}は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキル基、低級フルオロアルキル基、低級アルコキシ基又は保護されていてもよい、水酸基、アミノ基、カルボキシル基若しくは低級ヒドロキシアルキル基を；R⁵は低級アルキル基を；R⁶は水素原子又は低級アルキル基を意味する] で表される化合物と、一般式 [III]

20

25

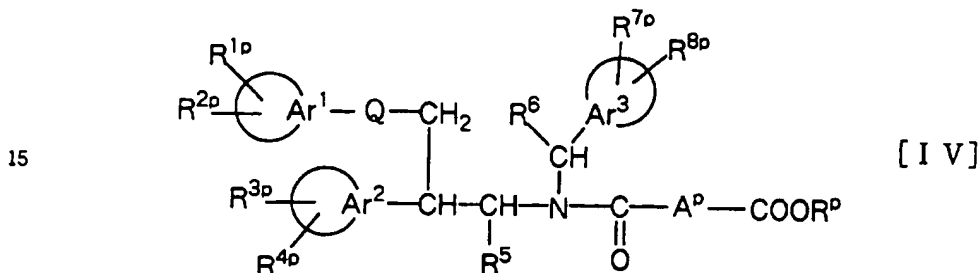
30



5

[式中、 A^p は低級アルキル基、低級アルコキシ基、アリール基及びアラルキル基並びに保護されていてもよい、水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基及び低級カルボキシアルキル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数2ないし8の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素基を； R^p は水素原子又はカルボキシル基の保護基を意味する] で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体とを反応させ、一般式 [IV]

10



15

[式中、



20

A^p 、 Q 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^5 、 R^6 、 R^{7p} 、 R^{8p} 及び R^p は前記の意味を有する] で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I] で表される化合物を得ることができる。

一般式 [III] で表されるカルボン酸の反応性誘導体としては、例えば酸ハロゲン化物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が用いられる。

25

また、一般式 [III] のカルボン酸を用いる場合には、N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリルクロリド等の縮合剤の存在下、反応を行うことが好ましい。

30

一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] のカルボン酸又はその反応性

誘導体との反応は、一般式 [II] で表される化合物 1 モルに対して、一般式 [III] のカルボン酸又はその反応性誘導体を 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1~5 モル用いて行われる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えばベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；例えばジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は、通常、 -70°C ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは -20°C ~ 100°C である。

反応時間は、通常、5 分間~7 日間、好ましくは 10 分間~24 時間である。

また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基の存在下に行うこともできる。

当該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基又は例えばトリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン等の有機塩基の存在下に行うことが好ましい。

当該塩基の使用量は、一般式 [III] のカルボン酸の反応性誘導体 1 モルに対して、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1~5 モルである。

一般式 [III] の化合物の酸ハロゲン化物は、一般式 [III] のカルボン酸を常法に従ってハロゲン化剤と反応させることにより得ることができる。ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、三塩化りん、五塩化りん、オキシ塩化りん、三臭化りん、オキサリルクロリド、ホスゲン等が用いられる。

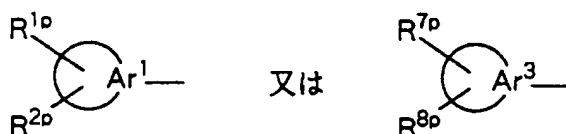
一般式 [III] の化合物の混合酸無水物は、一般式 [III] のカルボン酸を常法に従って、例えばクロロ炭酸エチル等のクロロ炭酸アルキル；アセチルクロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等と反応させることにより得ることができる。また、両端のカルボキシル基の間で分子内酸無水物を形成させるか、

一般式 [III] の式中、A^pで表される飽和若しくは不飽和脂肪族炭化水素基上にカルボキシル基を有する場合、当該カルボキシル基と反応に関与するカルボキシル基の間で分子内酸無水物を形成させ、カルボン酸の反応性誘導体とすることができる。

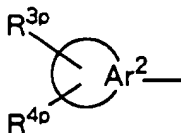
5 一般式 [III] の化合物の活性エステルは、一般式 [III] のカルボン酸を常法に従って、例えばN, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤の存在下、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物；4-ニトロフェノール、2, 4-ジニトロフェノール、2, 4, 5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール等のフェノール化合物等と反応させることにより得ることができる。

10 一般式 [III] の化合物の活性アミドは、一般式 [III] のカルボン酸を常法に従って、例えば1, 1'-カルボニルジイミダゾール、1, 1'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)等と反応させることにより得ることができる。

式中、



20 で表される基上に水酸基が存在する場合、A^pで表される飽和若しくは不飽和脂肪族炭化水素基上に水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基又は低級カルボキシアルキル基が存在する場合及び



25 で表される基上に水酸基、アミノ基、カルボキシル基又は低級ヒドロキシアルキル基が存在する場合、当該水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、アミノ基、カルボキシル基又は低級カルボキシアルキル基を、適宜、水酸基の保護基、アミノ基の保護基又はカルボキシル基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

30

水酸基の保護基としては、例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシ
5 ル基等が挙げられ、特にメトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジリデン基、p-クロロベンジリデン基、p-ニトロベンジリデン基等のアラルキリデン基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；例えばトリフルオロアセチル基等の低級ハロアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えば2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボ
15 ニル基等の低級ハロアルコキシカルボニル基；例えば2-プロベニルオキシカルボニル基等のアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基等が挙げられ、特に、アセチル基、トリフルオロアセチル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等
20 が好ましい。

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；例えば2, 2, 2-トリクロロエチル基等の低級ハロアルキル基；例えば2-プロベニル基等の低級アルケニル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、tert-ブチル基、2-プロベニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ベンズヒドリル基等が好ましい。

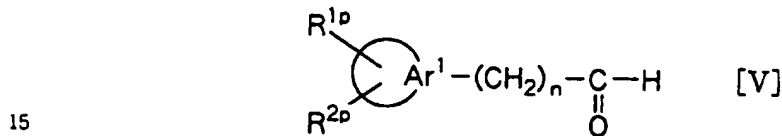
30 反応終了後、通常の処理を行い、一般式 [IV] で表される化合物の粗生成

物を得ることができる。このようにして得られた一般式 [IV] で表される化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、水酸基、アミノ基及びカルボキシル基の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式 [I] の化合物を製造することができる。

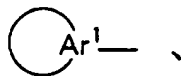
- 5 保護基の除去はその種類により異なるが、文献記載の方法 [プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T.W.グリーン (T.W.Greene) 著、John Wiley & Sons社 (1981年) 参照] 又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。
- 10

製造法2

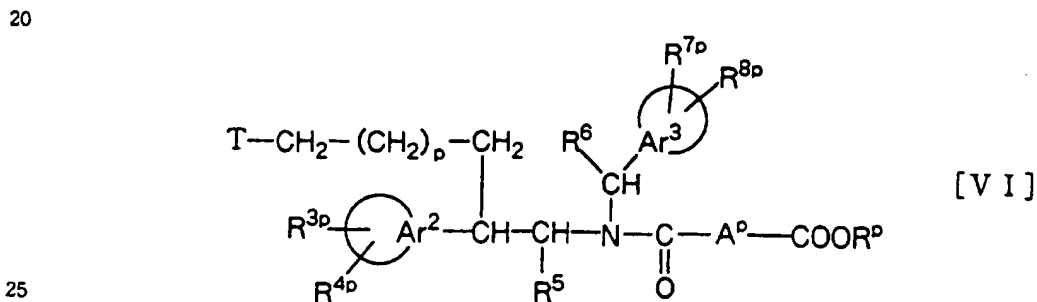
一般式 [V]



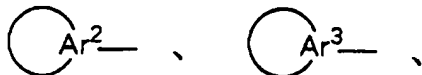
[式中、



20 R^{1p} 、 R^{2p} 及び n は前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [VI]

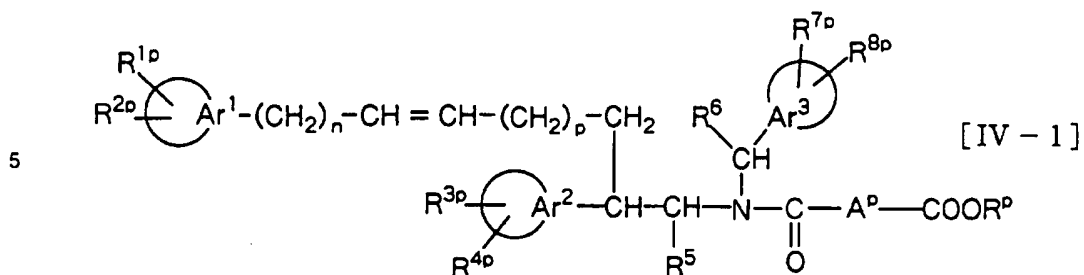


[式中、Tはトリフェニルホスホニオ基、ジメトキシホスホリル基又はジエトキシホスホリル基を意味し；



30 A^p 、 p 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^5 、 R^6 、 R^{7p} 、 R^{8p} 及び R^p は前記の意味を有する] で表され

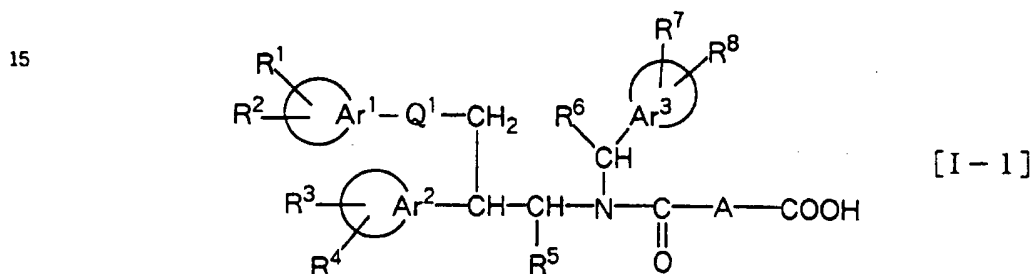
る化合物とを反応させ、一般式 [IV - 1]



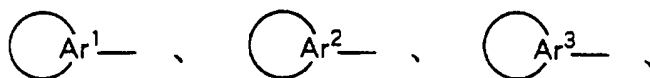
[式中、



A^p、n、p、R^{1p}、R^{2p}、R^{3p}、R^{4p}、R⁵、R⁶、R^{7p}、R^{8p}及びR^pは前記の意味を有する]で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I - 1]



20 [式中、Q¹は-(CH₂)_n-CH=CH-(CH₂)_p- (ここにおいて、n及びpは前記の意味を有する)で表される基を意味し;



25 A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸は前記の意味を有する]で表される化合物を得ることができる。

製造法2は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中のQで表される部分が、-(CH₂)_n-CH=CH-(CH₂)_p- (ここにおいて、n及びpは前記の意味を有する)で表される基である化合物、即ち、一般式 [I - 1] で表される化合物を合成するための製造法である。

30 一般式 [V] で表される化合物と一般式 [VI] で表される化合物との反応

は、通常、両者を等モル又はいずれか一方を少過剰モル用いて行われる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えばベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；例
5 えばジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

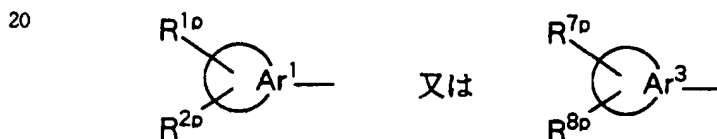
反応温度は、通常、 -100°C ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは $-70^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ である。

10 反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは10分間～24時間である。

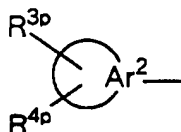
また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基の存在下に行うこともできる。特に、一般式 [VI] の式中のTがトリフェニルホスホニオ基である場合には、例えば水酸化ナトリウム、*n*-ブチルリチウム、ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩
15 基の存在下に行うことが好ましい。

当該塩基の使用量は、一般式 [VI] で表される化合物中、Tがトリフェニルホスホニオ基である化合物1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1～5モルである。

式中、



で表される基上に水酸基が存在する場合、 A° で表される飽和若しくは不飽和脂肪族炭化水素基上に水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基
25 又は低級カルボキシアルキル基が存在する場合及び



30 で表される基上に水酸基、アミノ基、カルボキシル基又は低級ヒドロキシアルキル基が存在する場合、当該水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、アミノ

基、カルボキシル基又は低級カルボキシアルキル基を、適宜、水酸基の保護基、アミノ基の保護基又はカルボキシル基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

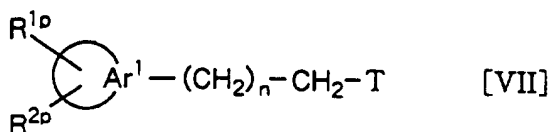
当該水酸基の保護基、アミノ基の保護基及びカルボキシル基の保護基としては、前記製造法1に記載した保護基を挙げることができる。

反応終了後、通常の処理を行い、一般式 [IV - 1] で表される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られた一般式 [IV - 1] で表される化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、水酸基、アミノ基及びカルボキシル基の保護基の除去反応を適宜組み合わせることで、一般式 [I - 1] の化合物を製造することができる。

保護基の除去法は、当該保護基の種類及び目的化合物 [I - 1] の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法又はそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

製造法3

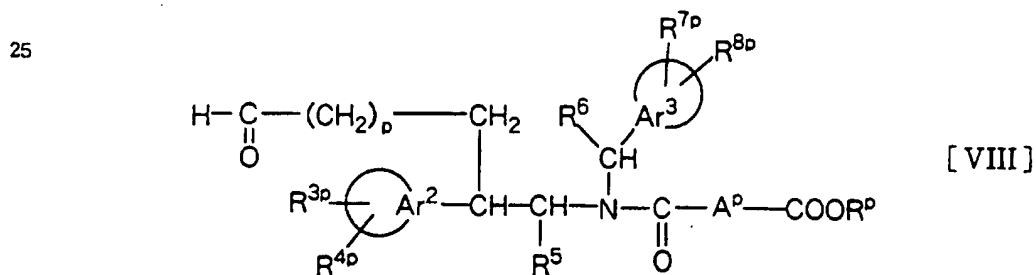
一般式 [VII]



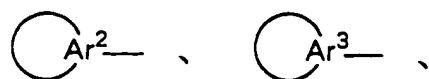
[式中、



T、n、R^{1p}及びR^{2p}は前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [VIII]

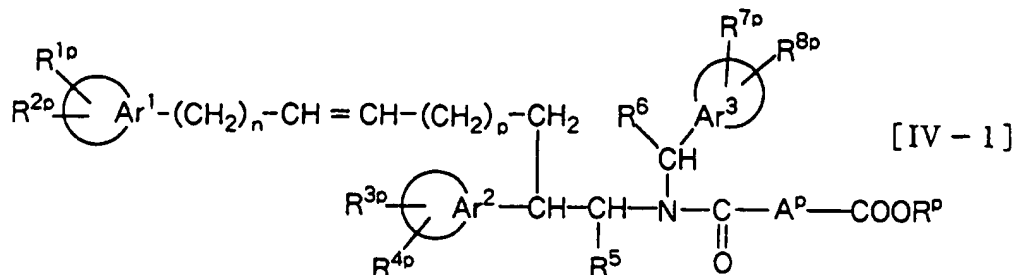


[式中、



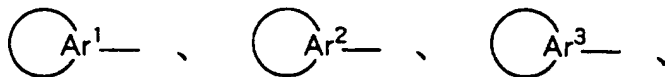
A^p、p、R^{3p}、R^{4p}、R⁵、R⁶、R^{7p}、R^{8p}及びR^pは前記の意味を有する]で表される化合物とを反応させ、一般式 [IV - 1]

5



10

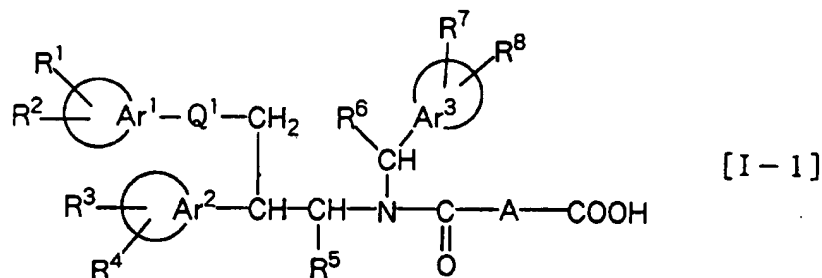
[式中、



15

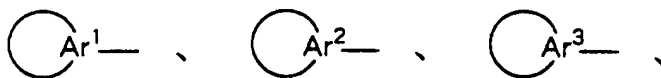
A^p、n、p、R^{1p}、R^{2p}、R^{3p}、R^{4p}、R⁵、R⁶、R^{7p}、R^{8p}及びR^pは前記の意味を有する]で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I - 1]

20



[式中、

25



A、Q¹、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸は前記の意味を有する]で表される化合物を得ることができる。

30

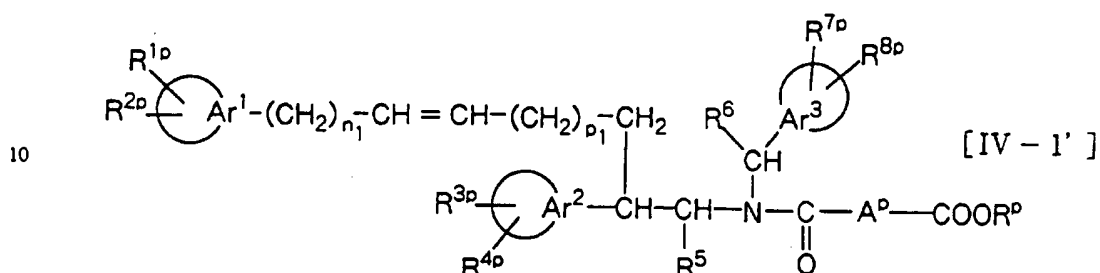
製造法3は、前記製造法2と同じく、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中のQで表される部分が、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_p -$ (ここにおいて、n及びpは前記の意味を有する) で表される基である化合物、即

ち、一般式 [I - 1] で表される化合物を合成するための製造法である。

製造法3は、製造法2の原料化合物の化合物 [V] と化合物 [VI] を、それぞれ化合物 [VIII] と化合物 [VII] に置き換えた反応に等しく、したがって、反応の方法及び条件等は全て製造法2に準じて行うことができる。

5 製造法4

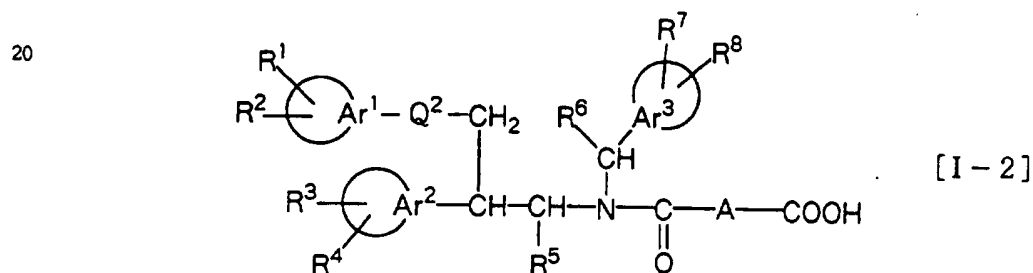
一般式 [IV - 1']



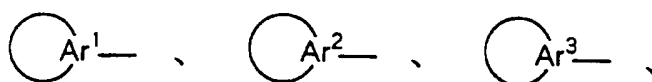
[式中、 n_1 及び p_1 は同一又は異なって、0ないし3の整数を意味し；



A^p 、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^5 、 R^6 、 R^{7p} 、 R^{8p} 及び R^{9p} は前記の意味を有する (ただし、 n_1 及び p_1 の和は4を越えない)] で表される化合物を還元後、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I - 2]



25 [式中、 Q^2 は $-(CH_2)_m-$ (ここにおいて、 m は前記の意味を有する) で表される基を意味し；



A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は前記の意味を有する] で表される化合物を得ることができる。

製造法4は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中のQで表される部分が、 $-(CH_2)_m-$ （ここにおいて、mは前記の意味を有する）で表される基である化合物、即ち、一般式 [I-2] で表される化合物を合成するための製造法である。

- 5 一般式 [IV-1'] で表される化合物を還元する反応は、通常、不活性溶媒中、パラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒又は白金触媒等を用いる接触還元により行うことが好ましい。

当該不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類又は酢酸等が挙げられる。

- 10 反応温度は、通常、 -20°C ~ 100°C 、好ましくは 0°C ~室温である。

反応時間は、通常、5分間~7日間、好ましくは10分間~24時間である。

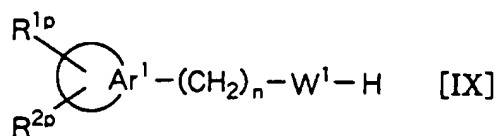
なお、接触還元反応における水素圧は、通常、常圧~5気圧が好ましく、また触媒の使用量は、原料の化合物 [IV-1'] 1モルに対して、通常、0.01~1モル、好ましくは0.05~0.2モルである。

- 15 反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式 [I-2] の化合物を製造することができる。

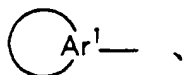
保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適用できる。

- 20 製造法5

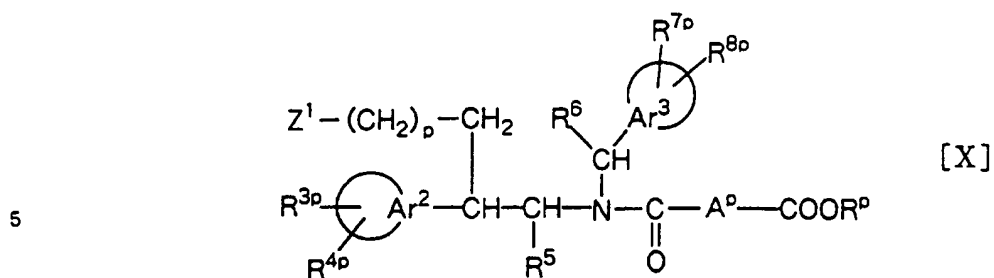
一般式 [IX]



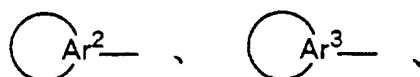
- 25 [式中、W¹は酸素原子又は硫黄原子を意味し；



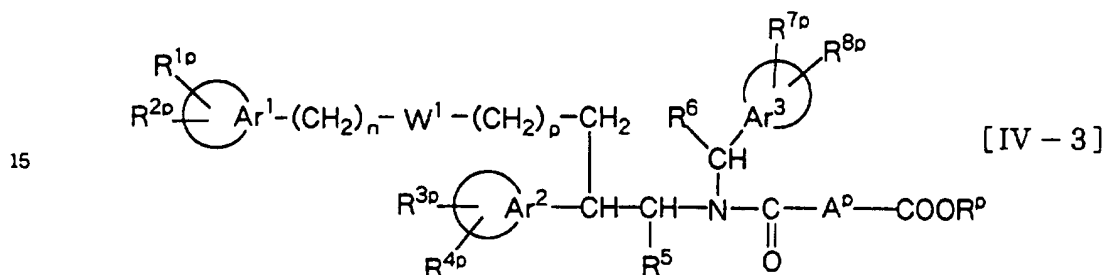
n、R¹⁰及びR²⁰は前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [X]



[式中、Z¹は脱離基を意味し；



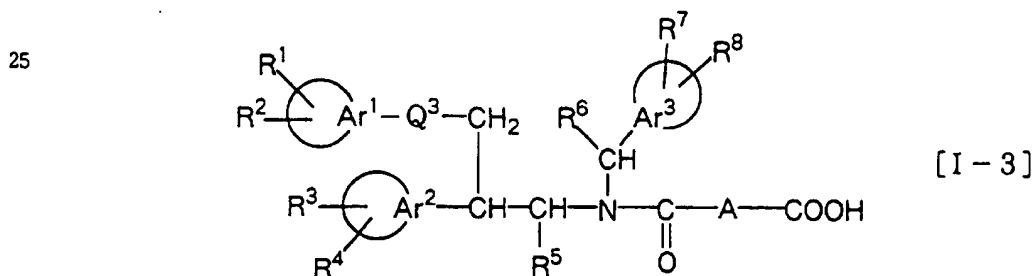
10 Aᵖ、p、R³ᵖ、R⁴ᵖ、R⁵、R⁶、R⁷ᵖ、R⁸ᵖ及びRᵖは前記の意味を有する]で表される化合物とを反応させ、一般式 [IV-3]



[式中、

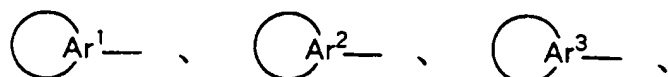


Aᵖ、n、p、W¹、R¹ᵖ、R²ᵖ、R³ᵖ、R⁴ᵖ、R⁵、R⁶、R⁷ᵖ、R⁸ᵖ及びRᵖは前記の意味を有する]で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I-3]



30 [式中、Q³は-(CH₂)ₙ-W¹-(CH₂)ₚ-(このにおいて、n、p及びW¹は前

記の意味を有する) で表される基を意味し;



5 A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸は前記の意味を有する] で表される化合物を得ることができる。

製造法5は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中のQで表される部分が、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{W}^1 - (\text{CH}_2)_p -$ (ここにおいて、n、p及びW¹は前記の意味を有する) で表される基である化合物、即ち、一般式 [I-3] で表される化合物を合成するための製造法である。

10 一般式 [IX] で表される化合物と一般式 [X] で表される化合物との反応は、通常、一般式 [X] で表される化合物1モルに対して、一般式 [IX] で表される化合物を1モルないし過剰モル、好ましくは1~3モル用いて行われる。

15 反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類; 例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類; 例えばベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類; 例えばジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン、酢酸エチル、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

20 反応温度は、通常、 -70°C ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは -20°C ~ 100°C である。

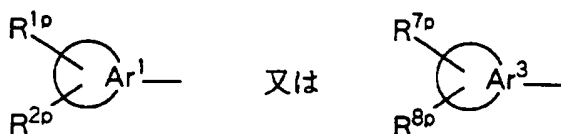
反応時間は、通常、5分間~7日間、好ましくは10分間~24時間である。

25 また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基の存在下に行うことが好ましく、当該塩基としては、例えば水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基又は例えばトリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。

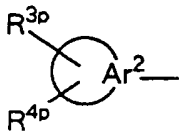
30 当該塩基の使用量は、一般式 [IX] で表される化合物1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モルである。

Z'で示される脱離基としては、例えば塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子等のハロゲン原子、又は例えばメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基若しくはベンゼンスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基等が挙げられる。

5 式中、



10 で表される基上に水酸基が存在する場合、A^pで表される飽和若しくは不飽和脂肪族炭化水素基上に水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基又は低級カルボキシアルキル基が存在する場合及び



15 で表される基上に水酸基、アミノ基、カルボキシル基又は低級ヒドロキシアルキル基が存在する場合、当該水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、アミノ基、カルボキシル基又は低級カルボキシアルキル基を、適宜、水酸基の保護基、アミノ基の保護基又はカルボキシル基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することが好ましい。

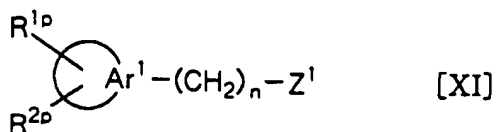
20 当該水酸基の保護基、アミノ基の保護基及びカルボキシル基の保護基としては、前記製造法1に記載した保護基を挙げることができる。

25 反応終了後、通常の処理を行い、一般式 [IV - 3] で表される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られた一般式 [IV - 3] で表される化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて、水酸基、アミノ基及びカルボキシル基の保護基の除去反応を適宜組み合わせ

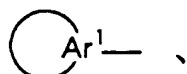
て行うことにより、一般式 [I - 3] の化合物を製造することができる。保護基の除去法は、当該保護基の種類及び目的化合物 [I - 3] の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法又はそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

30 製造法6

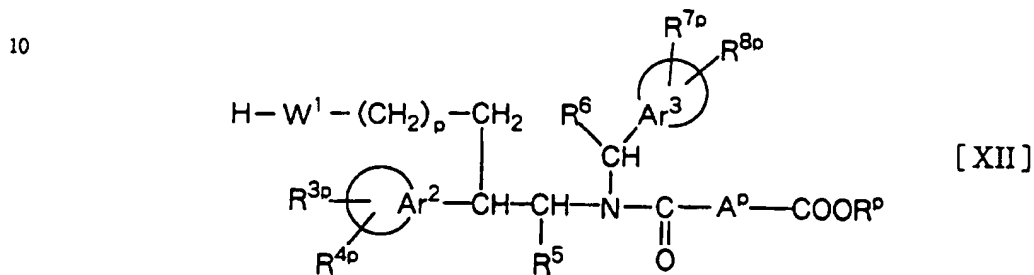
一般式 [XI]



5 [式中、



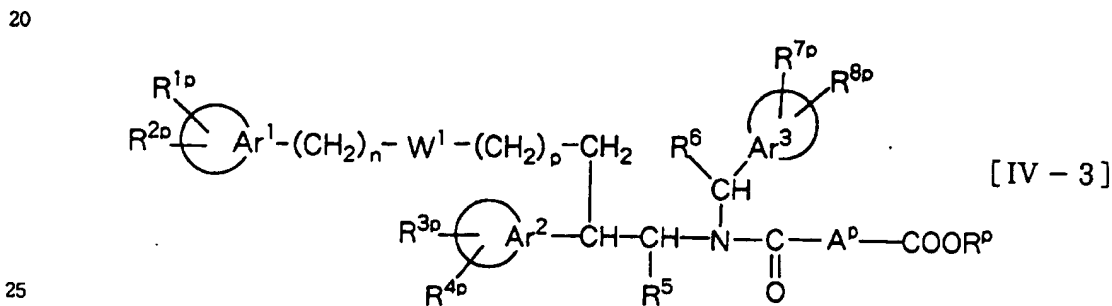
n、Z¹、R^{1p}及びR^{2p}は前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [XII]



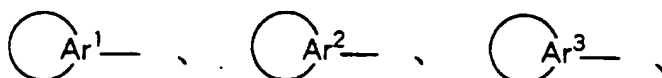
15 [式中、



A^p、p、W¹、R^{3p}、R^{4p}、R⁵、R⁶、R^{7p}、R^{8p}及びR^pは前記の意味を有する] で表される化合物とを反応させ、一般式 [IV - 3]

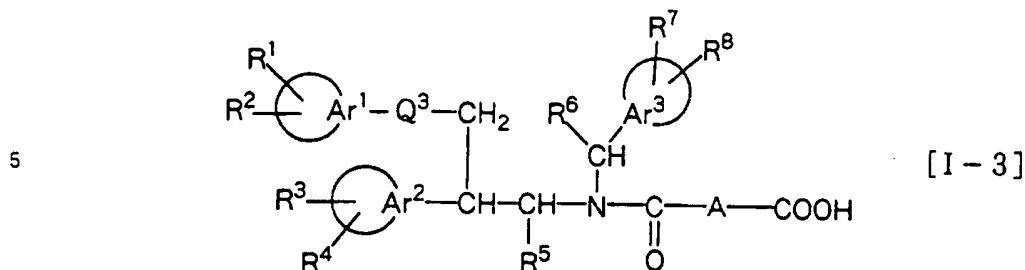


25 [式中、



30 A^p、n、p、W¹、R^{1p}、R^{2p}、R^{3p}、R^{4p}、R⁵、R⁶、R^{7p}、R^{8p}及びR^pは前記の意味を有する] で表される化合物とし、必要に応じ保護基を除去することにより、

一般式 [I - 3]



[式中、



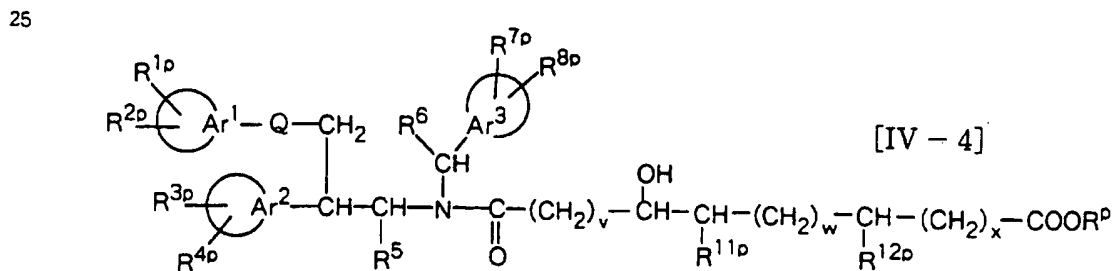
A、Q³、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及びR⁸は前記の意味を有する]で表される化合物を得ることができる。

15 製造法6は、前記製造法5と同じく、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中のQで表される部分が、-(CH₂)_n-W¹-(CH₂)_p- (ここにおいて、n、p及びW¹は前記の意味を有する) で表される基である化合物、即ち、一般式 [I - 3] で表される化合物を合成するための製造法である。

20 上記製造法は、通常、不活性溶媒中、好ましくは塩基の存在下、一般式 [XII] で表される化合物1モルに対して、一般式 [XI] で表される化合物を1モルないし過剰モル、好ましくは1~3モル用いて行うことができる。その際の不活性溶媒及び塩基の種類、更に反応条件等については前記製造法5の記載をそのまま適用することができ、したがって、反応及び反応後の後処理等は、全て製造法5に準じて行うことが好ましい。

製造法7

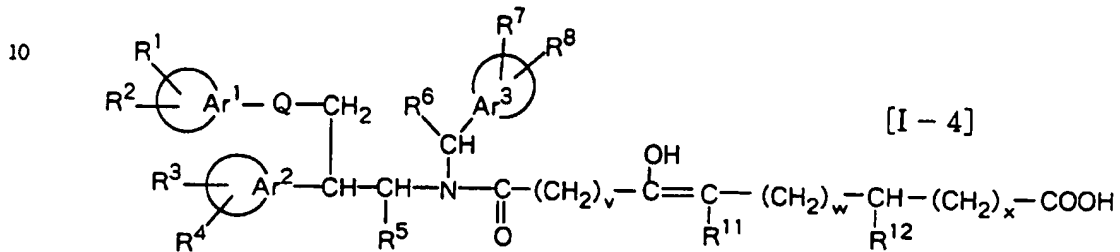
一般式 [IV - 4]



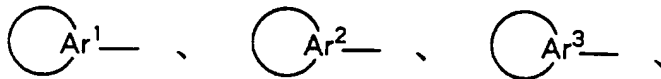
[式中、R¹⁰は水素原子又は保護されていてもよい低級ヒドロキシアルキル基若しくはカルボキシル基、R^{12b}は水素原子又は保護されていてもよい水酸基若しくはカルボキシル基を意味し；



Q、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、R⁴⁰、R⁵、R⁶、R⁷⁰、R⁸⁰、R⁹、v、w及びxは前記の意味を有する] で表される化合物を酸化後、必要に応じ保護基を除去することにより、一般式 [I-4]

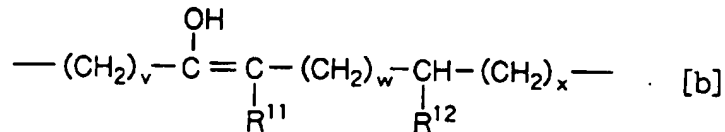


15 [式中、



Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹¹、R¹²、v、w及びxは前記の意味を有する] で表される化合物を得ることができる。

20 製造法7は、一般式 [I] で表される本発明化合物のうち、式中のAが式 [b]



25 (ここにおいて、R¹¹、R¹²、v、w及びxは前記の意味を有する) で表される基である化合物、即ち、一般式 [I-4] で表される化合物を合成するための製造法である。

30 一般式 [IV-4] で表される化合物を酸化する反応は、通常、不活性溶媒中、12-I-5 トリアセトキシパーヨーデナンを用いる、所謂デス・マーチン (Dess - Martin) 酸化；塩化オキサリルとジメチルスルホキシドを用いる、所謂スワン (Swern) 酸化；三酸化イオウ・ピリジン錯体；クロクロ

ム酸ピリジニウム；活性二酸化マンガン；テトラ-n-プロピルアンモニウム
パールテネート等により行うことが好ましい。

当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロ
エタン等のハロゲン化炭化水素類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフ
5 ラン、ジオキサン等のエーテル類；例えばアセトニトリル、アセトン、酢酸
エチル、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶
媒等が挙げられる。

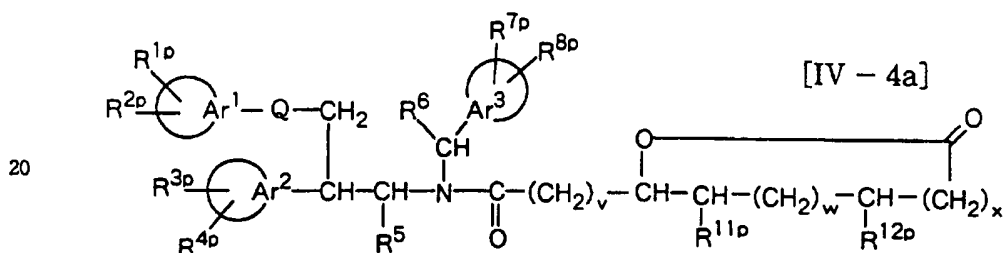
反応温度は、使用する酸化剤の種類等により異なるが、通常、-100℃な
いし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは-70℃~100℃である。

10 反応時間は、通常、5分間~7日間、好ましくは10分間~24時間である。

反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、
又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式
[I-4]の化合物を製造することができる。

15 保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法がそのまま適
用できる。

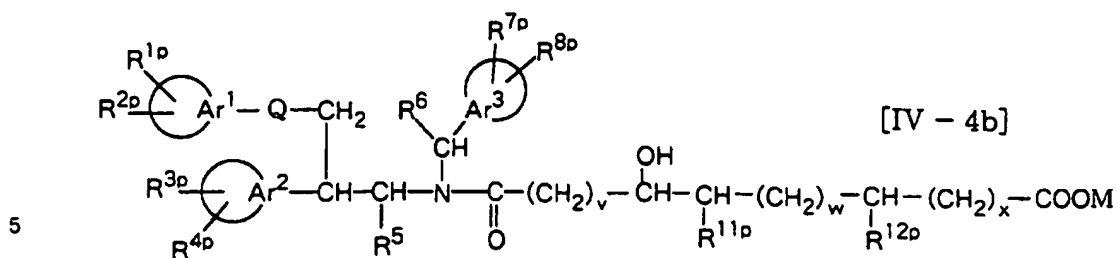
また、例えば一般式 [IV-4a]



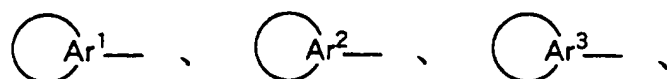
[式中、



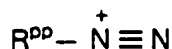
Q、R^{1p}、R^{2p}、R^{3p}、R^{4p}、R⁵、R⁶、R^{7p}、R^{8p}、R^{11p}、R^{12p}、v、w及びxは前記の
意味を有する]で表される化合物を、塩基の存在下、加水分解して一般式 [IV
-4b]



[式中、Mは水素原子又はアルカリ金属原子を意味し；



Q、R^{1p}、R^{2p}、R^{3p}、R^{4p}、R⁵、R⁶、R^{7p}、R^{8p}、R^{11p}、R^{12p}、v、w及びxは前記の意味を有する]で表される化合物とし、次いでこれに一般式



15 (ここにおいて、R^{pp}は低級アルキル基、低級アルケニル基、アラルキル基又は低級アルコキシカルボニルアルキル基を意味する)で表されるジアゾ化合物を作用させるか、又は一般式R^{pp}-Z(ここにおいて、R^{pp}及びZは前記の意味を有する)で表されるアルキル化剤を作用させることにより、上記製造法7で原料として使用される一般式[IV-4]の化合物に対応する化合物を製造することもできる。

20 上記の方法により得られた一般式[I]、[I-1]、[I-2]、[I-3]又は[I-4]の化合物の単離・精製は、例えばシリカゲル、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈澱等の常用の分離手段を単独又は適宜組み合わせるにより達成される。

25 一般式[I]、[I-1]、[I-2]、[I-3]又は[I-4]の化合物は、常法により医薬として許容されうる塩又はエステルとすることができ、また逆に塩又はエステルから遊離カルボン酸への変換も常法に従って行うことができる。

30 更に、本発明に係る化合物は目的化合物に対応する原料を用い、上記製造法と同様な方法で全て製造することができる。

一般式 [II]、[III]、[V]、[VI]、[VII]、[VIII]、[IX]、[X]、[XI]、[XII] で表される化合物は例えば市販品を用いるか、文献記載の方法 [ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J.Med.Chem.)、第10巻、717頁 (1967年) ; 同725頁 ; ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー、パーキン・トランザクションI (J.Chem.Soc.Perkin I)、1978年、1636頁 ; ケミストリー・レター (Chem.Lett.)、191頁 (1980年) ; 同375頁 (1984年) ; ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー、ケミカル・コミュニケーション (J.Chem.Soc.Chem.Comm.)、1984年、579頁 ; ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー (J.Am.Chem.Soc.)、第104巻、5716頁 (1982年) 等参照] 又はこれらの方法に準ずる方法、あるいは以下の方法又は参考例に記載した方法等により製造することができる。

(以下余白)

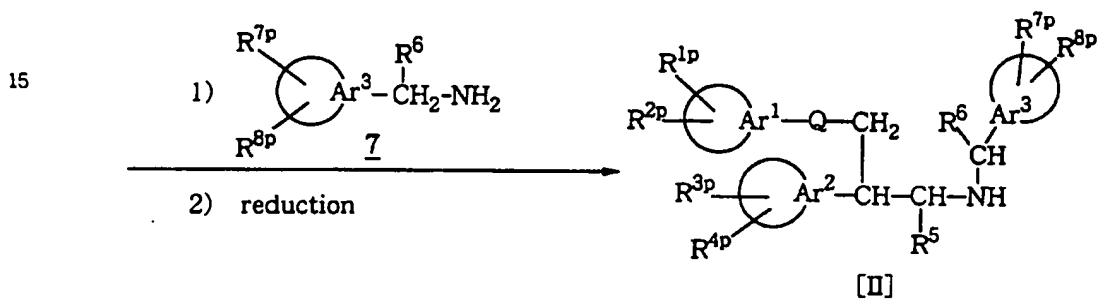
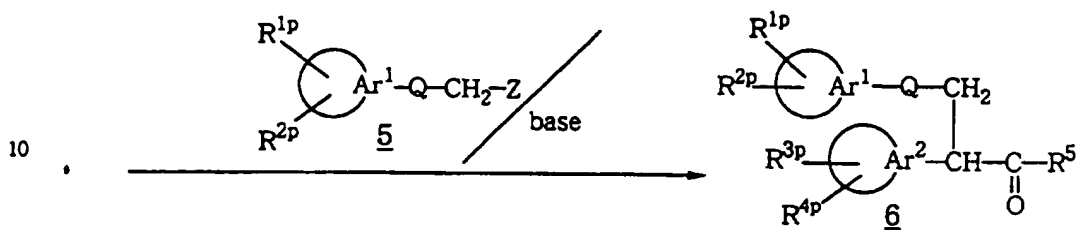
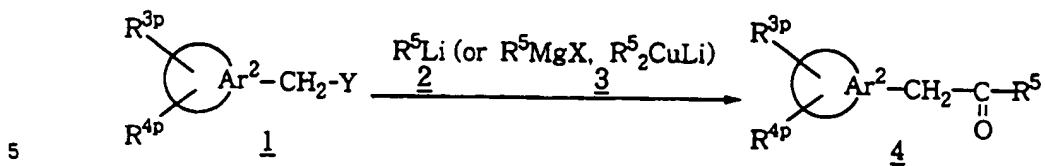
15

20

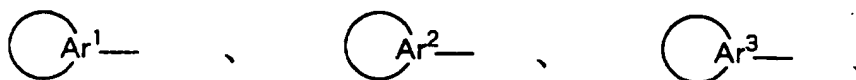
25

30

製造法 A



20 [式中、



25 Q、R^{1p}、R^{2p}、R^{3p}、R^{4p}、R⁵、R⁶、R^{7p}及びR^{8p}は前記の意味を有し、Xはハロゲン原子を；Yはシアノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、クロロホルミル基又はN-メトキシ-N-メチルカルバモイル基を；Zは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロアセトキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基からなる群より選ばれる脱離基を意味する]

30 本製造法によれば、目的の化合物 [II] は、一般式 1 で表される、ニトリル又はカルボン酸誘導体に一般式 2 で表されるアルキルリチウム若しくは一般

式3で表されるアルキルグリニャール試薬(又はアルキルギルマン試薬)を作用させてケトン体4を製造し、該ケトン体4に一般式5で表されるアルキル化剤を作用させて一般式6で表される化合物とし、該化合物6に一般式7で表されるアミン化合物を作用させた後、還元することにより製造することができる。

上記の反応工程を、好適な反応条件等を挙げて、以下に具体的に説明する。

最初の工程であるケトン体4の製造は、通常、例えばテトラヒドロフラン、エチルエーテル又はベンゼン等の反応に関与しない不活性溶媒中、原料化合物1の1モルに対して、アルキルリチウム2又はアルキルグリニャール試薬(あるいは化合物1の置換基Yがクロロホルミル基の場合はアルキルギルマン試薬)3を1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モル作用させ、次いで要すれば酸性条件下に加水分解することにより行われる。

反応温度は、通常、-80°Cないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは-70°C~50°Cであり、反応時間は、通常、5分間~48時間、好ましくは30分間~24時間である。

また、原料化合物1の式中の置換基Yがシアノ基である場合、場合により反応終了後に酸性条件下で加水分解反応を行う必要があり、その際の反応は、例えば塩酸、硫酸又はp-トルエンスルホン酸等の酸の存在下、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン又はそれらと水との混合溶媒中で行われる。

反応温度は、通常、0°Cないし反応に用いる溶媒の沸点まで、反応時間は30分間~24時間である。

ケトン体4から一般式6で表される化合物を製造する工程は、無溶媒中又は反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で、塩基の存在下、ケトン体4の1モルに対し、一般式5で表されるアルキル化剤を1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モル作用させることにより行うことができる。

当該不活性溶媒としては、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又は前記溶媒の混合物

等が挙げられる。

本反応で使用される塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；例えばリチウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等のリチウムアミド類；例えばメチルリチウム、ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等のアルキルリチウム；例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属等が挙げられる。

当該塩基の使用量は、通常、原料のアルキル化剤5の1モルに対し、1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モルである。

反応温度は、通常、-100℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは-80℃~100℃であり、反応時間は、通常、10分間~48時間、好ましくは30分間~24時間である。

一般式6で表される化合物から目的の化合物 [II] を製造する工程は、通常、例えばメタノール、エタノール、ベンゼン、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、一般式6で表される化合物の1モルに対し、一般式7で表されるアミン化合物を1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モル作用させて、予めイミンを形成し、後にこれを還元することにより製造することができる。

前記イミンの形成過程における反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは室温~100℃であり、反応時間は、通常、5分間~48時間、好ましくは30分間~24時間である。またイミン形成後は反応液をそのまま次工程の還元反応に用いるか、又は反応液を留去するか、若しくは通常分離手段を用いてイミン体を単離し、以後の還元反応に付すことができる。

還元反応としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の水素化金属錯体等を用いるか、又は例えばパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いた接触還元により行うことができる。

還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、還元剤の使用量は、通常、前記イミン1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モルである。

5 当該還元反応は、還元剤の種類により、適宜、溶媒として、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；例えばジメチルエーテル、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類；例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の不活性溶媒又はその混合溶媒等が使用される。

10 反応温度は、通常、0°C~室温であり、反応時間は、通常、1時間~6時間である。

また、本製造法において、一般式1で表される、ニトリル又はカルボン酸誘導体に一般式5で表されるアルキル化剤を作用させて、事前にアルキル体を製造した後、該アルキル体に一般式2で表されるアルキルリチウム若しくは一般式3で表されるアルキルグリニャール試薬（又はアルキルギルマン試薬）を作用させて一般式6で表される化合物とすることができる。この際の反応は上記製造法Aと同様な条件下に行うことができ、したがって反応条件等も、

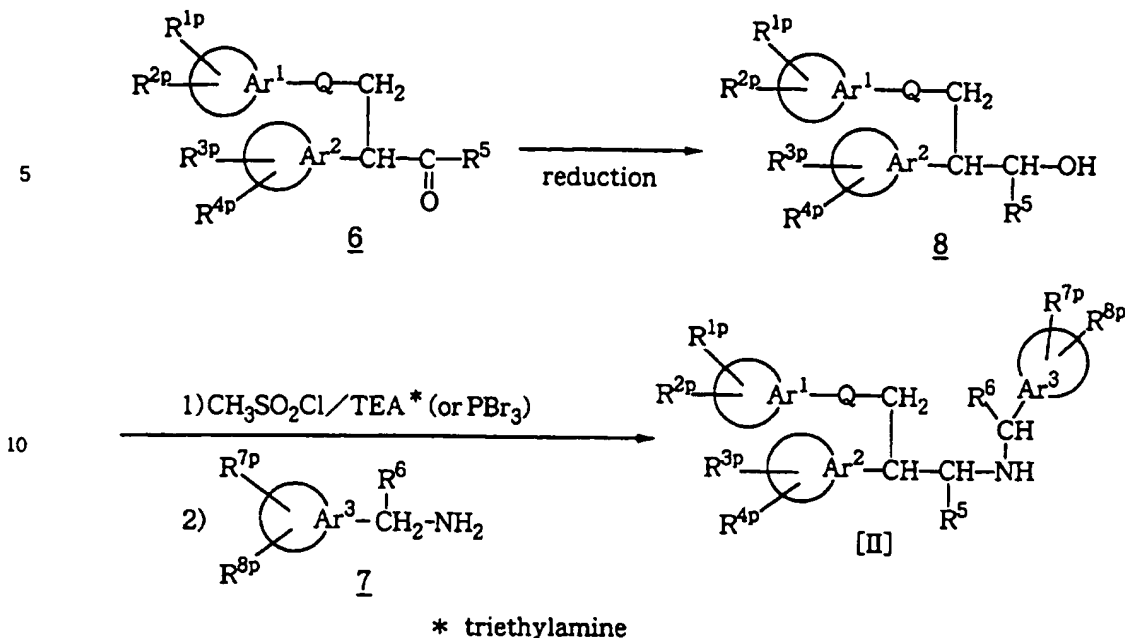
20 なお、一般式1、2、3、5又は7で表される化合物は市販品を用いるか、参考例記載の方法若しくは公知の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

(以下余白)

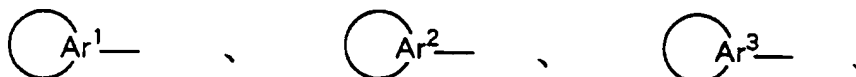
25

30

製造法 B



[式中、

Q、R^{1p}、R^{2p}、R^{3p}、R^{4p}、R⁵、R⁶、R^{7p}及びR^{8p}は前記の意味を有する]

20 本製造法によれば、目的の化合物 [II] は、一般式 6 で表される化合物に水素化金属錯体等の還元剤を作用させてアルコール体 8 を製造し、該アルコール体 8 に一般式 7 で表されるアミン化合物を作用させることにより製造することができる。

上記の反応工程を、好適な反応条件等を挙げて、以下に具体的に説明する。

25 一般式 6 で表される化合物をアルコール体 8 へ還元する工程は、通常、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、トリ sec-ブチル水素化ホウ素リチウム (L-selectride™) 等の水素化金属錯体を用いるか、又は例えばパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いた接触還元等により行うことができる。

30 還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、当該還元剤の使用量は、通常、

一般式6で表される化合物の1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モルである。

本反応で使用される不活性溶媒は還元剤の種類により適宜選択することができる。

5 例えば還元剤が水素化ホウ素ナトリウムの場合、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；例えばジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類；例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等の非プロトン性極性溶媒等の不活性溶媒又は水、あるいはそれらの混合溶媒等が使用され、特にメタノール、エタノール等のアルコール類が好ましい。

10 例えば還元剤が水素化ジイソブチルアルミニウムの場合、例えばジメチルエーテル、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類；例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン等の不活性溶媒又はその混合溶媒等が使用され、特にトルエン、塩化メチレン等が好ましい。

15 例えば還元剤が水素化リチウムアルミニウム、トリsec-ブチル水素化ホウ素リチウムの場合、例えばジメチルエーテル、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル類；例えばペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の不活性溶媒又はその混合溶媒等が使用され、特にエチルエーテル、テトラヒドロフラン等が好ましい。

20 接触還元を行う場合、溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール類が好ましい。

25 反応温度及び反応時間については、原料であるケトン体6の安定性及び還元反応の受け易さ、還元剤の種類及び溶媒の種類等により種々異なるが、反応温度は、通常、-80℃~100℃、好ましくは-70℃~40℃であり、反応時間

30 時間は、通常、5分間~2日間、好ましくは30分間~24時間である。

一般式8で表される化合物から目的の化合物 [II] を製造する工程は、一般式8で表されるアルコール体に、塩基の存在下、例えば塩化メタンスルホニル等のスルホン化剤を作用させるか、又は例えば塩化チオニル若しくは三臭りん等のハロゲン化剤を作用させて、式中の水酸基を脱離基に変換後、続いて一般式7で表されるアミン化合物を作用させることにより行うことができる。

脱離基導入反応は、通常、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等の不活性溶媒中、アルコール体8の1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モルのスルホン化剤及びトリエチルアミン等の塩基を作用させるか、又は1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モルのハロゲン化剤を用いて行うことができる。

反応温度は、通常、-70°Cないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは-20°C~80°Cであり、反応時間は、通常、5分間~48時間、好ましくは30分間~24時間である。

次に、上記反応で得られた脱離基導入後の化合物にアミン化合物7を作用させる工程は、通常、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、脱離基を有する原料化合物1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1~50モルのアミン化合物7を用いて行うことができる。

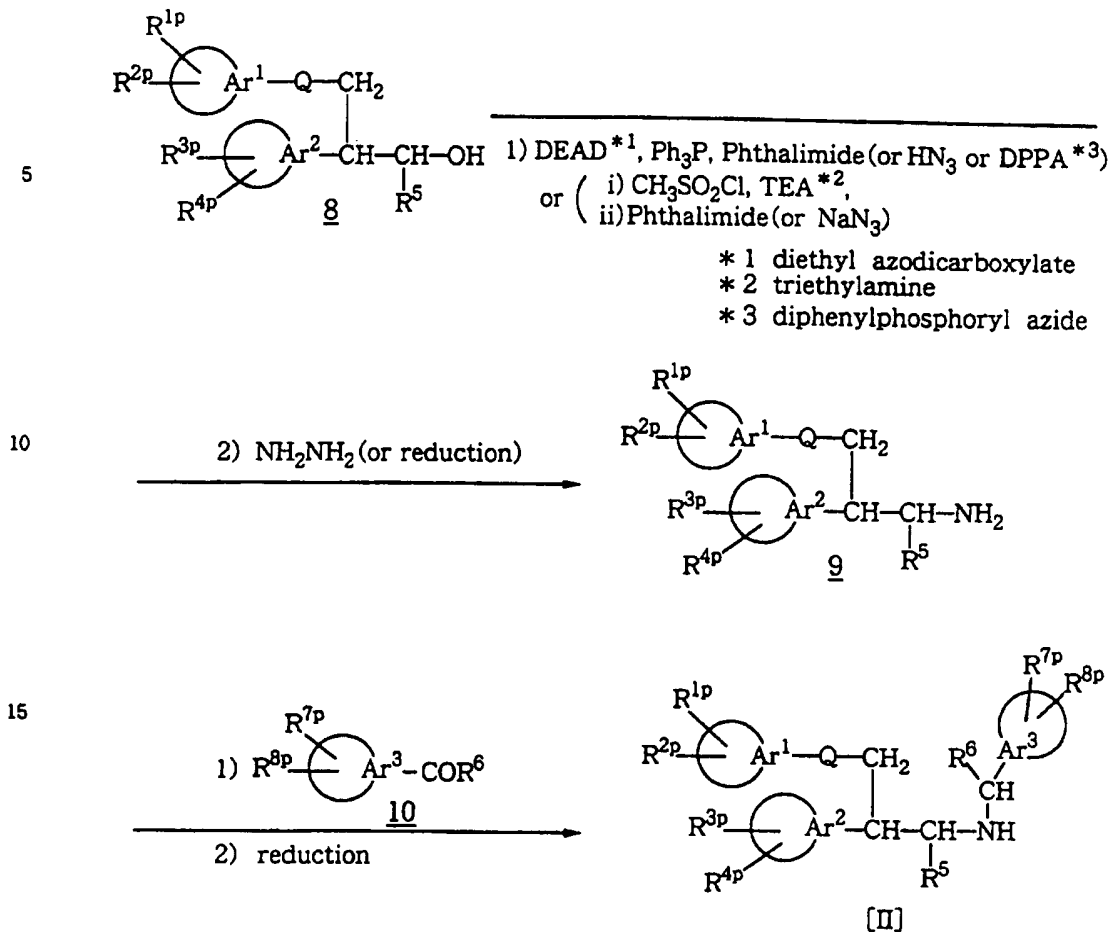
また、本反応は必要に応じ、一般式7で表されるアミン化合物とは別の他の塩基の存在下に行うこともできる。

該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基又は例えばトリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。

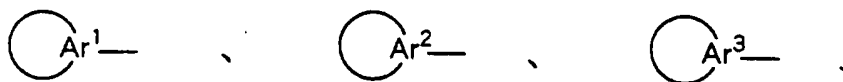
該塩基の使用量は、通常、原料化合物1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モルである。

反応温度は、通常、-50°C~150°C、好ましくは-20°C~100°Cであり、反応時間は、通常、5分間~7日間、好ましくは10分間~24時間である。

製造法 C



20 [式中、



Q、R^{1p}、R^{2p}、R^{3p}、R^{4p}、R⁵、R⁶、R^{7p} 及び R^{8p} は前記の意味を有する]

25 本製造法によれば、目的の化合物 [II] は、初めに、一般式 8 で表されるアルコール体に、アゾジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィン及びフタルイミド（又はアジ化水素酸若しくはジフェニルりん酸アジド）を作用させるか、又はトリエチルアミン等の塩基の存在下、塩化メタンスルホニル等のスルホニル化剤を作用させた後、塩基の存在下、フタルイミド（又はアジ化ナトリウム）を作用させてアミン体 9 のフタルイミド保護体（又はアジド体）を製造し、続いてヒドラジン（又は還元剤）を作用させてフタルイ

30

ミド基を除去（又はアジド基を還元）して一般式9で表されるアミン体を製造し、最後に該化合物9に一般式10で表される化合物を作用させた後、還元することにより製造することができる。

上記の反応工程を、好適な反応条件等を挙げて、以下に具体的に説明する。

5 アルコール体8から一般式9で表される化合物を製造する工程は、有機合成化学においてよく知られた、アルコール体をアミンへ変換する各種の合成方法及び反応条件が利用できる。例えばアゾジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィン及びフタルイミド（又はアジ化水素酸若しくはジフェニルりん酸アジド）を用いる、所謂光延反応を行うか、又はトリエチルア
10 ミン等の塩基の存在下、塩化メタンスルホニル等のスルホニル化剤でスルホニル化し、次いで塩基の存在下、フタルイミド（又はアジ化ナトリウム）を作用させた後、得られたフタルイミド体（又はアジド体）をヒドラジンで処理（又は還元）する方法等が好ましい。

上記反応は、通常、反応に関与しない不活性溶媒中で行われ、当該不活性
15 溶媒としては、前記光延反応では、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン等が、またスルホニル化後、フタルイミド（又はアジ化ナトリウム）を作用させる反応では、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド等が、更に次段階のヒドラジンによるフタルイミド基の除去反応では、例
20 えばメタノール、エタノール等のアルコール類等が好適である。またアジド体の還元反応で還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類等が、トリフェニルホスフィン等でホスフィン還元を行う場合、例えば含水テトラヒドロフラン等が、接触還元による還元では、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類等
25 が好ましい。

使用される試薬の量は、例えば前記光延反応では原料であるアルコール体8の1モルに対して、アゾジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィン及びフタルイミド（又はアジ化水素酸若しくはジフェニルりん酸アジド）がそれぞれ1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モルであり、スルホ
30 ニル化後、フタルイミド（又はアジ化ナトリウム）を作用させる反応では、ア

ルコール体8の1モルに対して、塩化メタンスルホニル等のスルホニル化剤が1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モル、またこの際使用されるトリエチルアミン等の塩基はスルホニル化剤1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モルであり、次段階の塩基の存在下、フタルイミド（又はアジ化ナトリウム）を作用させる反応では、スルホニル化剤1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モルのフタルイミド及び塩基、又はアジ化ナトリウムが使用される。またこの際フタルイミドとともに使用される塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が好ましく、更にこれら塩基を使用せずにフタルイミドのナトリウム塩若しくはカリウム塩をそのまま使用することもできる。次にヒドラジンによるフタルイミド基の除去反応では、原料化合物であるフタルイミド体1モルに対して、ヒドラジンが1モルないし過剰モル、好ましくは1~10モルであり、アジド体の水素化金属錯体又はトリフェニルホスフィンによる還元反応では、アジド体1モルに対して、還元剤が1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モルである。

前記光延反応の場合、反応温度は、通常、 -70°C ~ 100°C 、好ましくは -20°C ~ 50°C であり、反応時間は、通常、5分間~48時間、好ましくは30分間~24時間である。ヒドラジンによるフタルイミド基の除去反応の場合、反応温度は、通常、 0°C ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは室温~ 100°C であり、反応時間は、通常、5分間~48時間、好ましくは30分間~24時間である。アジド体を還元してアミン体へ変換する反応では、還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、反応温度は、通常、 -70°C ~ 150°C 、好ましくは -20°C ~ 50°C であり、反応時間は、通常、5分間~48時間、好ましくは10分間~10時間であり、また還元剤としてトリフェニルホスフィンを用いる場合、反応温度は、通常、室温ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは 30°C ~ 100°C であり、反応時間は、通常、10分間~48時間、好ましくは30分間~24時間である。接触還元による還元の場合、反応温度は、通常、 0°C ~ 100°C 、好ましくは室温~ 50°C であり、反応時間は、通常、10分間~48時間、好ましくは10分間~24時間である。

一般式9で表される化合物から目的の化合物 [II] を製造する工程は、通常、例えばメタノール、エタノール、ベンゼン、エチルエーテル、テトラヒドロ

フラン等の不活性溶媒中、一般式9で表される化合物の1モルに対し、一般式10で表される化合物を1モルないし過剰モル、好ましくは1~2モル作用させて、予めイミンを形成し、後にこれを還元することにより製造することができる。

- 5 本工程は前記製造法Aで一般式6で表される化合物から目的の化合物 [II] を製造する工程と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な方法が利用できる。

 なお、一般式10で表される化合物は市販品を用いるか、参考例記載の方法若しくは公知の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

10 (以下余白)

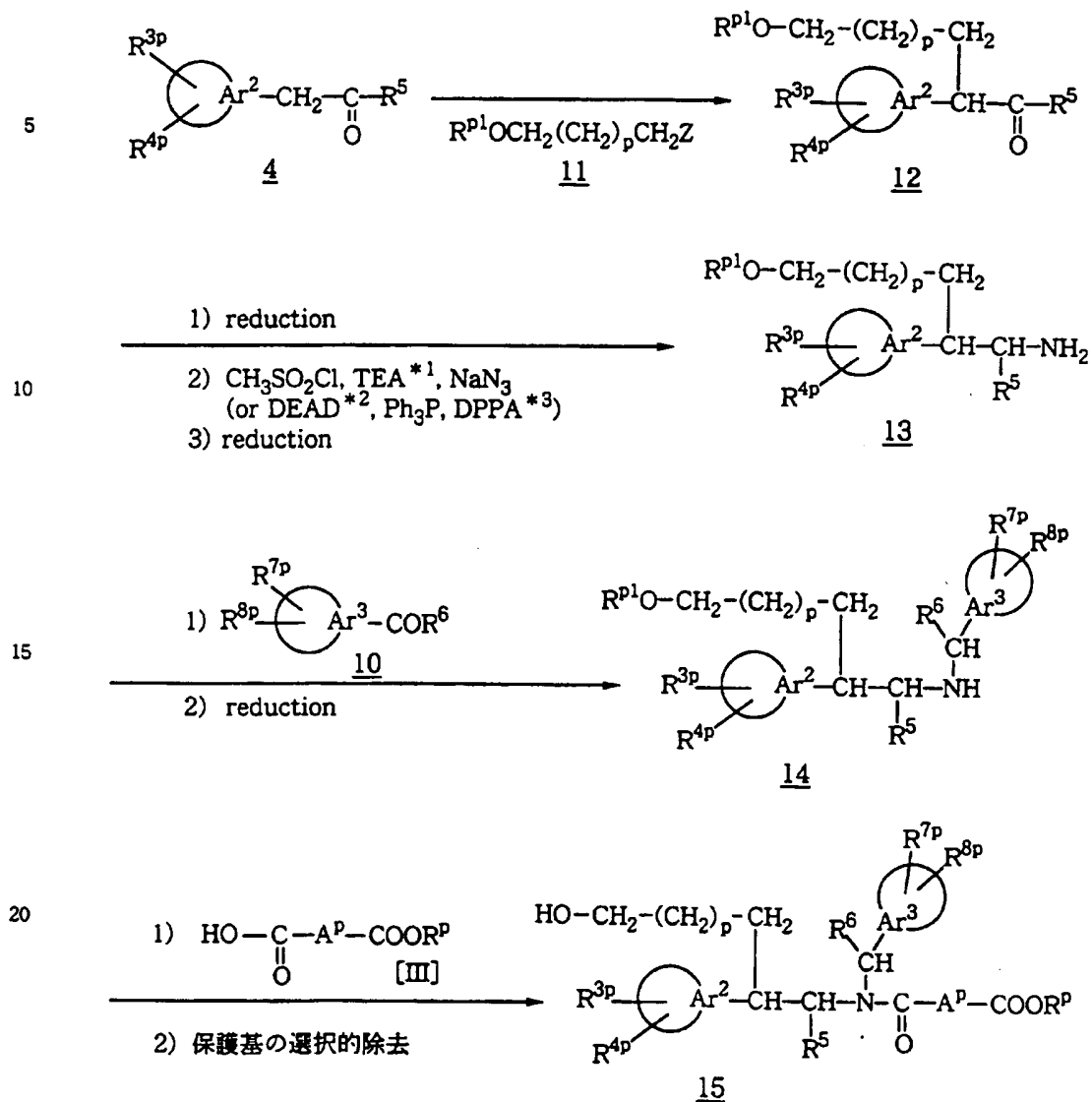
15

20

25

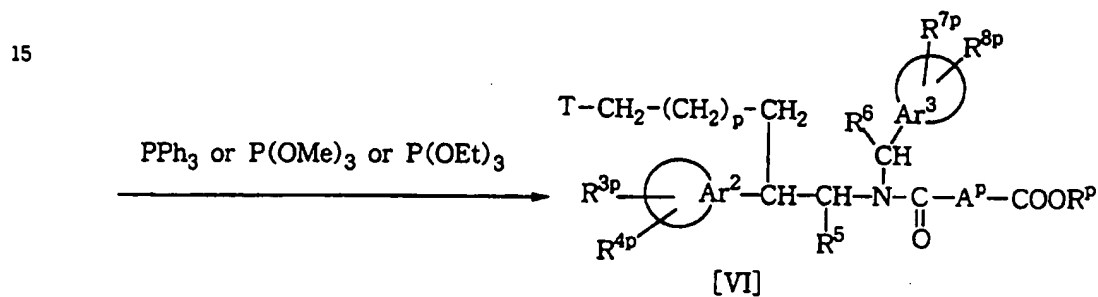
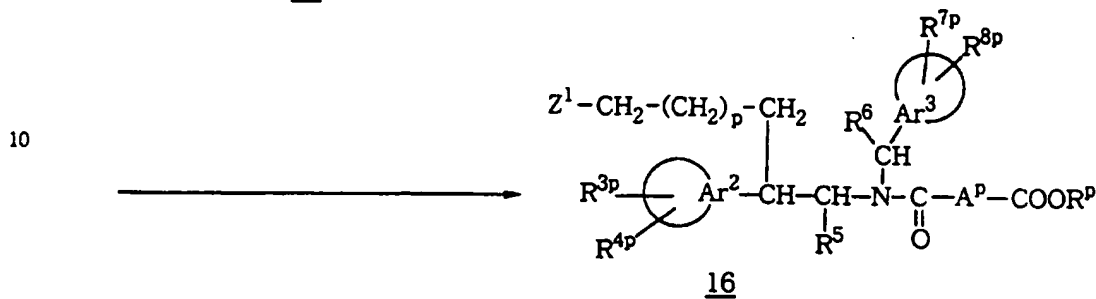
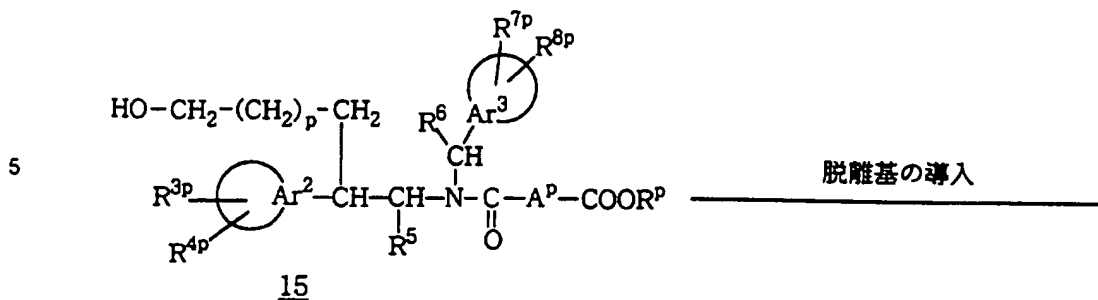
30

製造法 D



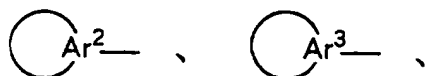
* 1 triethylamine
 * 2 diethyl azodicarboxylate
 * 3 diphenylphosphoryl azide

製造法Dの続き



20

[式中、R^{pi} は水酸基の保護基を意味し；



25

A^p、p、T、Z、Z¹、R^{3p}、R^{4p}、R⁵、R⁶、R^{7p}、R^{8p} 及び R^p は前記の意味を有する]

30

本製造法によれば、目的の化合物 [VI] は、初めに、一般式 4 で表されるケトン体に一般式 11 で表されるアルキル化剤を作用させて一般式 12 で表される化合物とし、該化合物 12 に水素化金属錯体等の還元剤を作用させてアルコール体とした後、アゾジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィン及びフタルイミド (又はアジ化水素酸若しくはジフェニルりん酸アジ

ド)を作用させるか、又はトリエチルアミン等の塩基の存在下、塩化メタン
スルホニル等のスルホニル化剤を作用させた後、塩基の存在下、フタルイミ
ド(又はアジ化ナトリウム)を作用させてアミン体13のフタルイミド保護体
(又はアジド体)を製造し、続いてヒドラジン(又は還元剤)を作用させてフ
タルイミド基を除去(又はアジド基を還元)して一般式13で表されるアミン
5 体を製造し、該化合物13に一般式10で表される化合物を作用させた後、還元
して一般式14で表される化合物とし、該化合物14に一般式[III]で表され
るカルボン酸又はその反応性誘導体を作用させた後、R^{pl}で表される保護基を
選択的に除去して一般式15で表される化合物とし、次に該化合物15に脱離基
10 を導入して一般式16で表される化合物とした後、最後に該化合物16にトリフ
ェニルホスフィン、亜りん酸トリメチル、亜りん酸トリエチル等を作用させ
ることにより製造することができる。

R^{pl}で表される水酸基の保護基としては前記製造法1に記載の水酸基の保護
基を挙げることができる。

15 一般式4で表されるケトン体から一般式12で表される化合物を製造する工
程は、前記製造法Aで一般式4で表されるケトン体から一般式6で表される化
合物を製造する工程と同様な方法で行うことができ、したがって、反応条件
等も同様な条件が適用できる。

一般式12で表される化合物に水素化金属錯体等の還元剤を作用させてアル
20 コール体とした後、一般式13で表されるアミン体を製造する工程において、
一般式12で表される化合物をアルコール体とする工程は、前記製造法Bで一
般式6で表される化合物をアルコール体8へ還元する工程と同様な方法で行
うことができ、したがって、反応条件等も同様な条件が適用できる。また、得
られたアルコール体から一般式13で表されるアミン体を製造する工程は、前
25 記製造法Cで一般式8で表されるアルコール体からアミン体9を製造する工程
と同様な方法で行うことができ、したがって、反応条件等も同様な条件が適
用できる。

一般式13で表されるアミン体から一般式14で表される化合物を製造する
工程は、前記製造法Cで一般式9で表されるアミン体から一般式[II]で表さ
30 れる化合物を製造する工程と同様な方法で行うことができ、したがって、反

応条件等も同様な条件が適用できる。

一般式 14 で表される化合物から一般式 15 で表される化合物を製造する工程において、一般式 14 で表される化合物と一般式 [III] で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体との反応は、前記製造法 1 における一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体との反応と同様な方法で行うことができ、したがって、反応条件等も同様な条件が適用できる。

上記反応で得られた化合物から R^{pl} で表される保護基を選択的に除去する工程は、保護基の種類及び特性に応じて様々な方法が適宜選択される。即ち、 R^{pl} と他の保護基との酸、塩基又は還元等に対する安定性の差を利用して、酸、塩基又は還元等の常用の手段により選択的に保護基を除去することができる。これら反応の具体的な条件としては、例えば公知の文献記載の方法 [プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T.W.グリーン (T.W.Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981 年) 参照] 等が利用できる。

一般式 15 で表される化合物に脱離基を導入して一般式 16 で表される化合物を製造する工程は、例えばハロゲン化剤として、例えば塩化チオニル、三塩化りん、五塩化りん、オキシ塩化りん、三臭化りん、オキサリルクロリド、ホスゲン等を、例えばスルホン化剤として、塩化メタンスルホニル、塩化 *p*-トルエンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル等を用いて、前記製造法 B で一般式 8 で表される化合物に脱離基を導入する方法と同様な方法で行うことができ、したがって、反応条件等も同様な条件が適用できる。

一般式 16 で表される化合物から目的の化合物 [VI] を製造する工程は、一般式 16 で表される化合物にトリフェニルホスフィン、亜りん酸トリメチル又は亜りん酸トリエチル等を作用させることにより製造することができる。

上記反応で、トリフェニルホスフィンを作用させる場合は、通常、反応に関与しない不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としてはトルエン、キシレン等が好ましい。

使用されるトリフェニルホスフィンの量は、通常、化合物 16 の 1 モルに対して、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1~5 モルである。

反応温度は、通常、室温ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは80℃～150℃であり、反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは1時間～24時間である。

5 また同じく上記反応で亜りん酸トリメチル又は亜りん酸トリエチルを化合物16に作用させる場合は、通常、反応に関与しない不活性溶媒中か、より好ましくは過剰の亜りん酸トリメチル又は亜りん酸トリエチルを溶媒兼反応剤として行われる。

10 反応温度は、通常、室温ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは80℃～150℃であり、反応時間は、通常、5分間～7日間、好ましくは1時間～24時間である。

なお、一般式11で表される化合物は市販品を用いるか、参考例記載の方法若しくは公知の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

(以下余白)

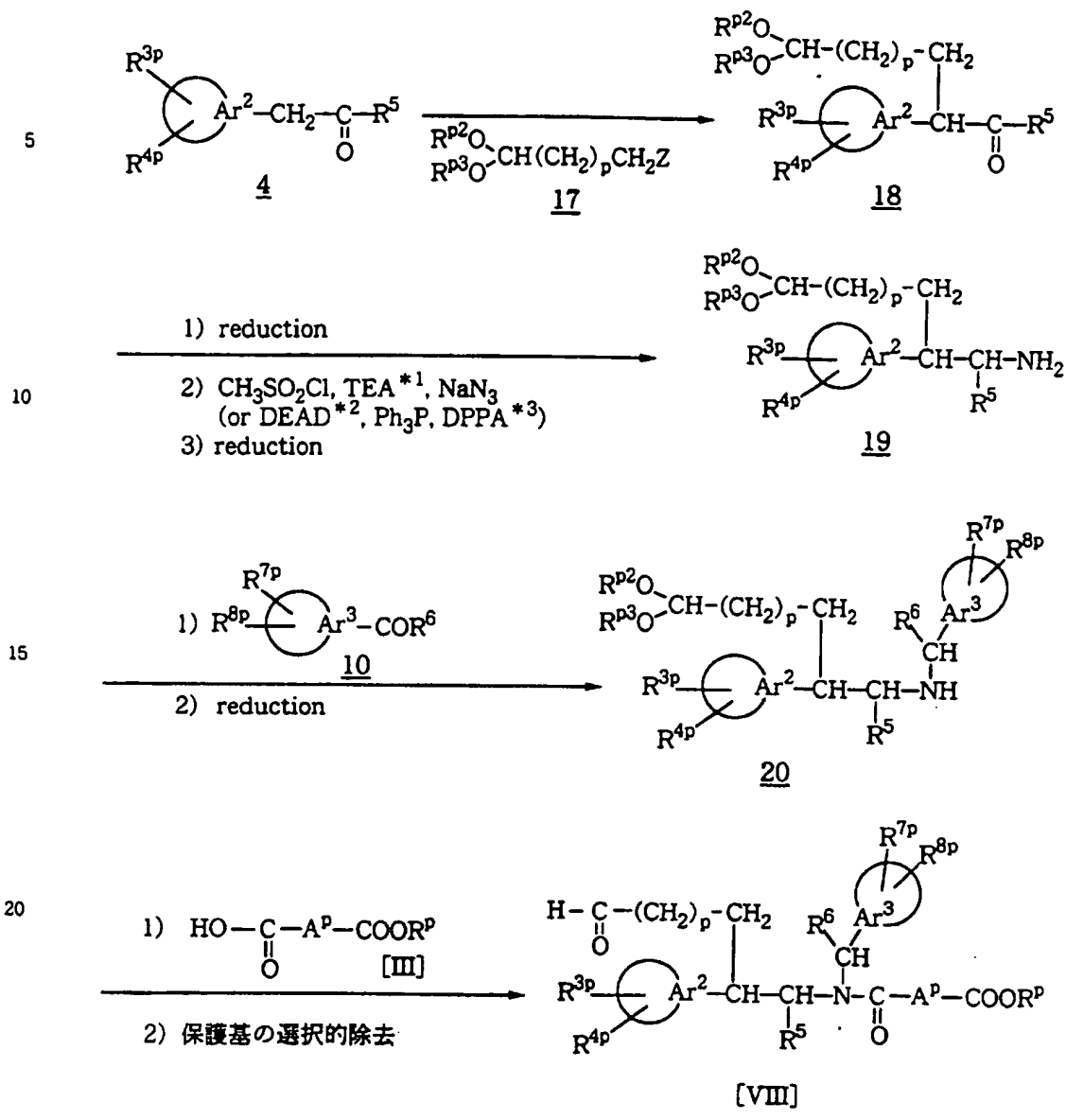
15

20

25

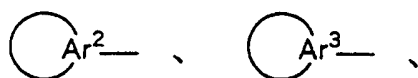
30

製造法 E



- * 1 triethylamine
- * 2 diethyl azodicarboxylate
- * 3 diphenylphosphoryl azide

[式中、 R^{p2} 及び R^{p3} は同一又は異なって、メチル基、エチル基、又は R^{p2} 及び R^{p3} が一緒になってエチレン基を意味し；



Ar^p 、 p 、 Z 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^5 、 R^6 、 R^{7p} 、 R^{8p} 及び R^9 は前記の意味を有する]

本製造法によれば、目的の化合物 [VIII] は、初めに、一般式 4 で表される
 5 ケトン体に一般式 17 で表されるアルキル化剤を作用させて一般式 18 で表さ
 れる化合物とし、該化合物 18 に水素化金属錯体等の還元剤を作用させてアル
 コール体とした後、アゾカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホス
 フィン及びフタルイミド（又はアジ化水素酸若しくはジフェニルりん酸アジ
 ド）を作用させるか、又はトリエチルアミン等の塩基の存在下、塩化メタン
 10 スルホニル等のスルホニル化剤を作用させた後、塩基の存在下、フタルイミ
 ド（又はアジ化ナトリウム）を作用させてアミン体 19 のフタルイミド保護体
 （又はアジド体）を製造し、続いてヒドラジン（又は還元剤）を作用させてフ
 タルイミド基を除去（又はアジド基を還元）して一般式 19 で表されるアミン
 体を製造し、該化合物 19 に一般式 10 で表される化合物を作用させた後、還元
 15 して一般式 20 で表される化合物とし、該化合物 20 に一般式 [III] で表され
 るカルボン酸又はその反応性誘導体を作用させた後、 R^{2a} 及び R^{2b} で表される
 保護基を選択的に除去することにより製造することができる。

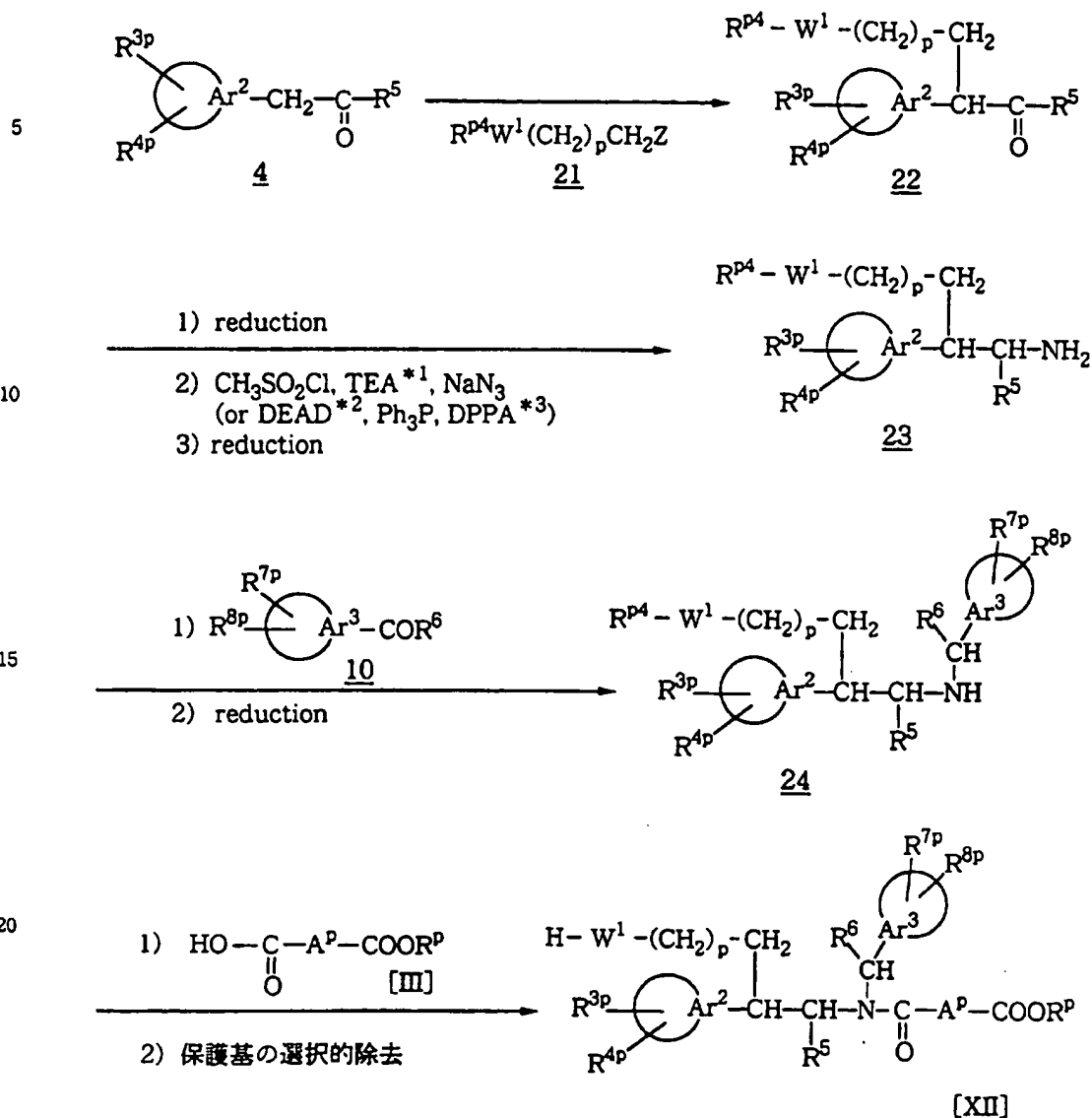
これら保護基の除去は、通常、含水メタノール、含水エタノール、含水テ
 トラヒドロフラン等の溶媒中で、塩酸、硫酸、 p -トルエンスルホン酸等の酸
 20 の存在下に行うことが好ましい。

反応温度は、通常、 -20°C ~ 100°C 、好ましくは 0°C ~ 50°C であり、反応
 時間は、通常、5分間~48時間、好ましくは10分間~24時間である。

一般式 4 で表されるケトン体から目的の化合物 [VIII] を製造するまでの各
 工程は、前記製造法 D で一般式 4 で表されるケトン体から一般式 15 で表され
 25 る化合物を製造する各工程と同様な方法で行うことができ、したがって、反
 応条件等も対応する各工程と同様な条件が適用できる。

なお、一般式 17 で表される化合物は市販品を用いるか、参考例記載の方法
 若しくは公知の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせる
 ことにより製造することができる。

製造法 F

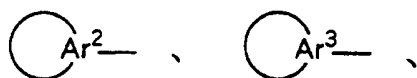


25

- * 1 triethylamine
- * 2 diethyl azodicarboxylate
- * 3 diphenylphosphoryl azide

[式中、 R^m は、 W^1 が酸素原子の場合、水酸基の保護基を； W^1 が硫黄原子の場合、メルカプト基の保護基を意味し；

30



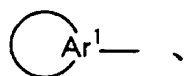
A^p 、 p 、 W^1 、 Z 、 R^{3p} 、 R^{4p} 、 R^5 、 R^6 、 R^{7p} 、 R^{8p} 及び R^p は前記の意味を有する]
 本製造法によれば、目的の化合物 [XII] は、初めに、一般式4で表される
 5 ケトン体に一般式21で表されるアルキル化剤を作用させて一般式22で表さ
 れる化合物とし、該化合物22に水素化金属錯体等の還元剤を作用させてアル
 コール体とした後、アゾジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホス
 フィン及びフタルイミド（又はアジ化水素酸若しくはジフェニルりん酸アジ
 ド）を作用させるか、又はトリエチルアミン等の塩基の存在下、塩化メタン
 10 スルホニル等のスルホニル化剤を作用させた後、塩基の存在下、フタルイミ
 ド（又はアジ化ナトリウム）を作用させてアミン体23のフタルイミド保護体
 （又はアジド体）を製造し、続いてヒドラジン（又は還元剤）を作用させてフ
 タルイミド基を除去（又はアジド基を還元）して一般式23で表されるアミン
 体を製造し、該化合物23に一般式10で表される化合物を作用させた後、還元
 15 して一般式24で表される化合物とし、該化合物24に一般式 [III] で表され
 るカルボン酸又はその反応性誘導体を作用させた後、 R^m で表される保護基を
 選択的に除去することにより製造することができる。

R^m が水酸基の保護基の場合、当該水酸基の保護基としては前記製造法1に
 記載の水酸基の保護基を挙げることができる。

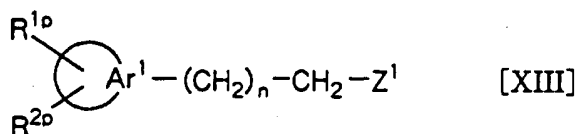
20 R^m がメルカプト基の保護基の場合、当該メルカプト基の保護基としては前
 記製造法1に記載の水酸基の保護基を適用することができる。

一般式4で表されるケトン体から目的の化合物 [XII] を製造するまでの各
 工程は、前記製造法Dで一般式4で表されるケトン体から一般式15で表され
 る化合物を製造する各工程と同様な方法で行うことができ、したがって、反
 25 応条件等も対応する各工程と同様な条件が適用できる。

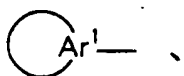
なお、一般式21で表される化合物は市販品を用いるか、参考例記載の方法
 若しくは公知の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせる
 ことにより製造することができる。



n、T、R^{1p}及びR^{2p}は前記の意味を有する]で表される化合物は、製造法Dの一般式16で表される化合物から一般式[VI]で表される化合物を製造する方法に準じて、一般式[XIII]



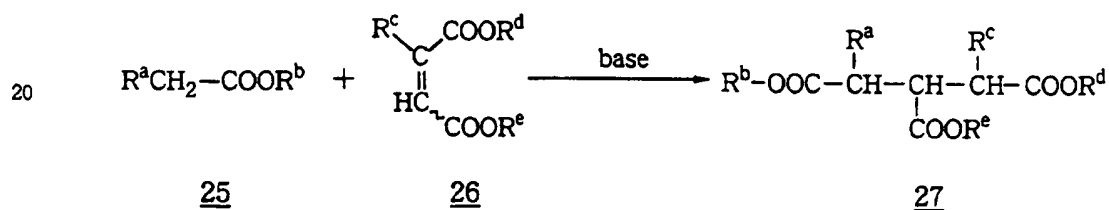
[式中、



n、Z¹、R^{1p}及びR^{2p}は前記の意味を有する]で表される化合物から製造することができる。

なお、一般式[XIII]で表される化合物は市販品を用いるか、参考例記載の方法若しくは公知の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

製造法H



[式中、R^a及びR^cは同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を；R^d及びR^eは同一又は異なってカルボキシ基の保護基を；R^bはtert-ブチル基、ベンジル基、ベンズヒドリル基又はトリチル基を意味する]

製造法Hは前記一般式[III]で表される化合物のうち、一般式[III-a]で

表されるカルボン酸誘導体を製造するための合成法である。

本製造法によれば、目的のカルボン酸誘導体 [III - a] は、一般式 25 で表される、容易に脱離可能なカルボキシル基の保護基 R^o を有するエステル誘導体に、塩基の存在下、一般式 26 で表されるマレイン酸誘導体又はフマル酸誘導体を作用させる、所謂マイケル付加反応を行った後、得られたマイケル付加体 27 から、緩和な条件下、カルボキシル基の保護基 R^o を除去することにより製造することができる。

R^o 及び R^o のカルボキシル基の保護基としては、例えば tert - ブチル基等の低級アルキル基、ベンズヒドリル基等が好ましい。

保護基 R^o としては、例えば tert - ブチル基、ベンジル基、ベンズヒドリル基又はトリチル基等の、弱酸性又は接触還元等の緩和な条件下に容易に除去することができ、かつマイケル付加反応の条件下には安定なものが好ましい。

上記のマイケル付加反応は、通常、例えばベンゼン、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、例えば水素化ナトリウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、一般式 25 で表される化合物 1 モルに対して、一般式 26 で表される化合物を 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 2 モル作用させて行うことができる。

当該塩基の使用量は、通常、一般式 26 で表される化合物 1 モルに対して、1 モルないし少過剰モル、好ましくは 1 ~ 1.5 モルである。

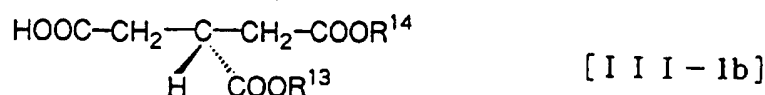
反応温度は、通常、- 100 °C ~ 100 °C、好ましくは - 80 °C ~ 室温であり、反応時間は、通常、5 分間 ~ 24 時間、好ましくは 10 分間 ~ 10 時間である。

一般式 27 で表される化合物から目的のカルボン酸誘導体 [III - a] への脱保護反応は、反応条件としては、保護基の種類等によりそれぞれ条件が異なるが、例えば該保護基が tert - ブチル基、ベンズヒドリル基又はトリチル基の場合、通常、例えば塩化メチレン、アニソール、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等の不活性溶媒若しくはそれらと水との混合溶媒中か、又は溶媒の非存在下で、例えば酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等の酸を用いて、好ましくは - 20 °C ~ 50 °C の範囲で 10 分間 ~ 24 時間処理する方法等が挙げられる。

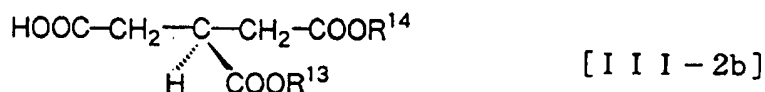
例えば該保護基がベンジル基、ベンズヒドリル基又はトリチル基の場合、通常、例えばメタノール、エタノール、ジオキサン、水、酢酸等の不活性溶媒又はその混合溶媒中、例えばパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等の触媒を用いて、好ましくは1~20kg/cm²の水素圧下に、好ましくは0°C

5

一般式 [III - a] で表される化合物中、一般式 [III - 1b]

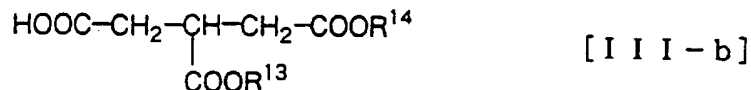


10 又は一般式 [III - 2b]



[式中、R¹³及びR¹⁴は同一又は異なって、カルボキシル基の保護基を意味する] で表される光学活性化合物は、一般式 [III - b]

15



[式中、R¹³及びR¹⁴は同一又は異なって、カルボキシル基の保護基を意味する] で表される化合物のラセミ体と、シンコニジン又はキニーネとを反応させ、ジアステレオ異性体混合物とした後、該ジアステレオ異性体相互間の溶解度差を利用し、いずれか一方のジアステレオ異性体を分離、採取した後、酸で分解することにより得ることができる。

20

ジアステレオ異性体混合物の分離は、例えば四塩化炭素、イソプロピルエーテル等の有機溶媒中で行われるが、通常、当該ジアステレオ異性体混合物を該有機溶媒に熱時溶解した後、徐々に冷却し、当該ジアステレオ異性体相互間の溶解度差を利用することにより行うことができる。

25

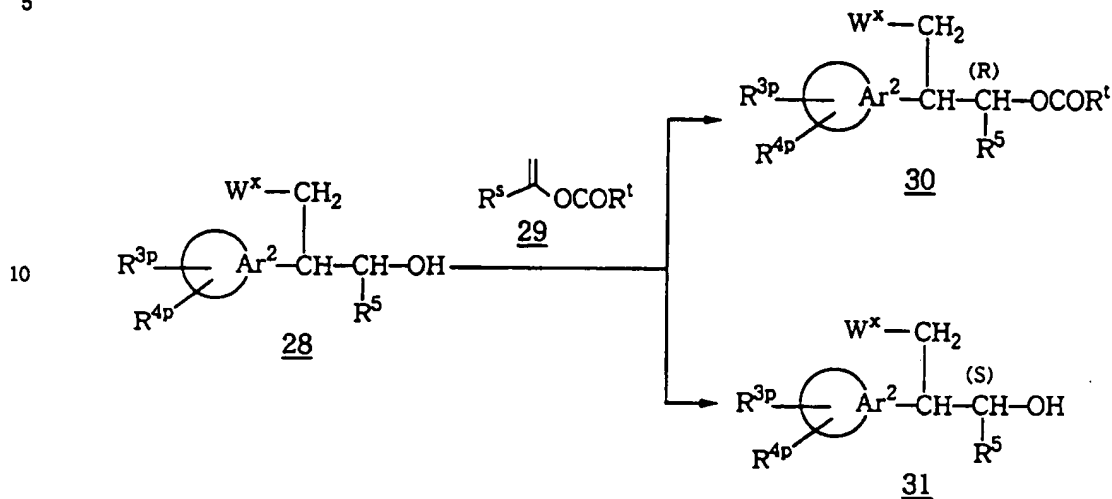
更に、上記で得られたいずれか一方のジアステレオ異性体を、例えば塩酸等の酸を用いて処理することにより、一般式 [III - 1b] 又は一般式 [III - 2b] で表される光学活性化合物を得ることができる。

30

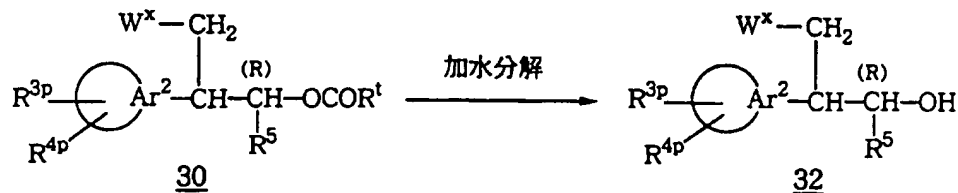
なお、一般式25又は26で表される化合物は市販品を用いるか、参考例記載の方法若しくは公知の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

製造法I

5



15



20

[式中、 W^x は $R^{2p} - \text{Ar}^1 - Q -$ (ここにおいて、 $\text{Ar}^1 -$ 、 Q 、 R^{1p} 及び R^{2p}

25 は前記の意味を有する)、 $R^{p1} - W^1 - (CH_2)_{p'} -$ (ここにおいて、 p' は0ないし4の整数を意味し； R^{p1} 及び W^1 は前記の意味を有する) 又は

$R^{p2}O - CH - (CH_2)_p -$ (ここにおいて、 R^{p2} 、 R^{p3} 及び p は前記の意味を有する)で

30 表される基を； R^1 は水素原子又はメチル基を； R' は低級アルキル基、アリール基又は低級アルケニル基を意味し；

Ar²、R³⁰、R⁴⁰及びR⁵は前記の意味を有する]

5 製造法Iは前記一般式8又は一般式12、18若しくは22の還元成績体として得られるアルコール体28の光学活性体31又は32を製造するための合成法である。

本製造法によれば、目的の光学活性アルコール体31及び32は、一般式28で表されるラセミ体のアルコール誘導体に、リパーゼの存在下、一般式29で表されるビニルエステル誘導体を作用させ、得られた光学活性のエステル誘導体30と光学活性のアルコール誘導体を分離後、光学活性のエステル誘導体30についてはエステル基を加水分解することにより製造することができる。

10 一般式29のビニルエステル誘導体のR'は、例えばメチル基、エチル基等の低級アルキル基；フェニル基、ナフチル基等のアリール基；ベンジル基、2-フェニルエチル基等のアラルキル基が好ましく、特にメチル基の場合、即ち、
15 一般式29の化合物が、酢酸ビニル又は酢酸イソプロペニルである場合が好ましい。

上記のリパーゼによる光学分割の反応は、通常、例えば塩化メチレン、クロロホルム、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン、アセトニトリル等の不活性溶媒中又は原料である一般式29のビニルエステル誘導体自身を溶媒として行うことができる。

20 ビニルエステル誘導体29の使用量は、通常、原料化合物28に対して、1モルないし大過剰モル、好ましくは1~100モルであり、また触媒であるリパーゼの量は、化合物28に対して、重量比で0.01~100%、好ましくは0.1~20%である。

25 リパーゼの種類は、Pseudomonas sp.由来のリパーゼ、例えばトヨチームLIP™（東洋紡製）等が好ましい。

また、上記酵素反応は、塩基の存在下に行うことにより反応が加速される傾向があり、この際使用される塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が好ましい。

30 当該塩基の使用量は、原料化合物28に対して、通常、0.01モルないし小過

剰モル、好ましくは0.1~1.5モルである。

反応温度は、通常、0°C~50°C、好ましくは室温~40°Cであり、反応時間は、通常、30分間~7日間、好ましくは1時間~48時間である。

5 一般式30で表されるエステル体の加水分解反応は、酸性又は塩基性の条件下、有機合成化学上よく知られた一般的方法により行うことができる。

本発明の有用性を具体的に示すため、本発明の化合物の蛋白質-ファルネシルトランスフェラーゼ (PFT) 活性に対する50%阻害濃度 (IC₅₀ 値) を求めた。

蛋白質-ファルネシルトランスフェラーゼ阻害作用

10 (1) PFTの調製

PFTは、ラット脳の可溶性画分を30%~50%の飽和硫酸を用いて分画し、更に透析後、Q-セファロース™ (ファルマシア社製) によるカラムクロマトグラフィーによって分離した [ライス (Reiss) 等、Cell、第62巻、81-88頁 (1990年)]。

15 (2) PFT活性の測定法

PFT活性の測定は、H-rasタンパク質あるいはK-rasBタンパク質のC末端の7アミノ酸残基に相当するペプチドのN末端にビオチンを付加させたもの (ビオチン付加Lys-Thr-Ser-Cys-Val-Ile-Met) をプレニル受容体とし、³H標識のファルネシルピロリン酸 (FPP) をプレニル供与体として行なった [ライス等、Methods: A Companion to Methods in Enzymology、第1巻3号、241-245頁 (1990年)]。

20 ³H標識のファルネシルピロリン酸 (22.5Ci/ミリモル) は、ニューイングランドニュークリアー社より購入した。非標識のファルネシルピロリン酸は、ジトリエチルアンモニウムホスフェイトとトランストランスファルネソールとトリクロロアセトニトリルより化学合成し、XAD-2レジンカラム及びジエチルアミノエチルセルロースにより精製した [コーンフォース (Cornforth) 等、Methods in Enzymology、第15巻、385-390頁 (1969年)]。

30 H-rasタンパク質は、大腸菌で発現させ精製した [ギブス (Gibbs) 等、Proc.Natl.Acad.Sci.、第81巻、5704-5708頁 (1984年)]。

H-rasタンパク質をプレニル受容体としたPFT反応液量は、25 μ lであり、その組成は、50mM Hepes pH7.5/50 μ M ZnCl₂/5mM MgCl₂/20mM KCl/5mM DTT/0.6 μ M オールトランス [³H] -フェルネシルピロリン酸/25 μ M H-rasタンパク質/ラット脳由来PFT (Q-セファ
5 ロース分画) であり、反応温度は37°C、熱平衡化時間10分間、反応時間20分間で行なった。

ビオチン付加Lys-Thr-Ser-Cys-Val-Ile-Metをプレニル受容体としたPFT反応液量は、25 μ lであり、その組成は、50mM トリス-CI pH7.5/50 μ M ZnCl₂/5mM MgCl₂/20mM KCl/1mM DTT/0.2%
10 n-オクチル- β -D-グルコピラノシド/0.6 μ M オールトランス [³H] -フェルネシルピロリン酸/3.6 μ M ビオチン付加Lys-Thr-Ser-Cys-Val-Ile-Met/ラット脳由来PFT (Q-セファロース分画) であり、反応温度は37°C、熱平衡化時間10分間、反応時間20分間で行なった。

H-rasタンパク質をプレニル受容体とした酵素反応生成物を、SDS-PAGE (ドデシル硫酸ナトリウム/ポリアクリルアミドゲル電気泳動) によ
15 って分析した。 [³H] 標識の酵素反応生成物を2% SDS/50mM トリス-CI、pH6.8/10% シュークロス/5% 2-メルカプトエタノールを含む緩衝液中で3分間煮沸し、12% ポリアクリルアミドのスラブゲルで電気泳動し、 [³H] 標識のH-rasタンパク質をEN³HANCE™ (ニューイングランドニュー
20 クリアー社製) でフルオログラフィー増強した後、オートラジオグラフィーで可視化した [ジェームズ (James) 等、Science、第260巻25号、1937-1942頁 (1993年)]。

H-rasタンパク質をプレニル受容体としたPFTの測定は、更に急速な別の方法によって分析することができた。プレニル供与体の存在しない測定混
25 合液を予め熱的に平衡化した後、プレニル基転移反応を [³H] -FPPの添加により開始し、0.5mlの4% SDSの添加により都合のよい時間に停止する。更に0.5mlの30% トリクロロ酢酸を添加し、よく混合した後、反応液を4°Cで60分間放置しH-rasタンパク質を沈降させた。この反応液をホワットマンGF/Bフィルターにより減圧濾過した。フィルターを2mlの6% トリクロ
30 ロ酢酸で6回洗浄し、8mlのシンチレーションカクテル (クリアゾルI™、ナ

カライトスク社製) と混合し、次いでベックマン TRI - CARB2500TR シンチレーションカウンターで計数した。

PFT 活性の測定は、ビオチン付加 Lys - Thr - Ser - Cys - Val - Ile - Met をプレニル受容体としても行なうことができた。ビオチン付加 Lys - Thr - Ser - Cys - Val - Ile - Met をプレニル受容体とし、プレニル供与体の存在しない測定混合液を予め熱的に平衡化した後、プレニル基転移反応を $[^3\text{H}]$ - FPP の添加により開始し、0.2ml の 2mg/ml ウシ血清アルブミン / 2% ドデシル硫酸ナトリウム / 150mM NaCl 添加により都合のよい時間に停止する。更に 0.02ml のアビディンアガロース (ピアース) を加え 30 分間振盪して $[^3\text{H}]$ - ファルネシル基の付加したビオチン付加 Lys - Thr - Ser - Cys - Val - Ile - Met をアビディンアガロースに十分に結合させた後、1ml の 2mg/ml ウシ血清アルブミン (BSA) / 4% ドデシル硫酸ナトリウム / 150mM NaCl でアビディンアガロースを 4 回洗浄し、1ml のシンチレーションカクテル (クリアソル ITM、ナカライトスク社製) と混合し、次いでベックマン TRI - CARB2500TR シンチレーションカウンターで計数した。

人工基質として用いられるビオチン付加 Lys - Thr - Ser - Cys - Val - Ile - Met ヘプタペプチドは、Lys - Thr - Ser - Cys - Val - Ile - Met ヘプタペプチドをアプライドバイオシステムズモデル 431A ペプチドシンセサイザーで固相合成し、レジンについたままの Lys - Thr - Ser - Cys - Val - Ile - Met ヘプタペプチドの α -アミノ末端を N-ヒドロキシサクシニミドビオチンでビオチン化した後、レジンより切り離し、逆相高性能液体クロマトグラフィー (HPLC) により精製した。

本発明の化合物の PFT 反応系への添加は、予め、ジメチルスルホキシドを反応液の 1% 容積 (0.25 μ l) 加えることによって行なった。

本発明の化合物の PFT 活性に対する 50% 阻害濃度 (IC₅₀ 値) を求めたのでその結果を下記の表に示す。

表1 PFT 活性に対する 50%阻害濃度

化合物	IC ₅₀ (nM)
実施例 34	0.53
実施例 45	0.15
実施例 59	0.46

以上の結果より、本発明の化合物は優れた蛋白質-ファルネシルトランスフェラーゼ (PFT) 阻害作用を有するので抗腫瘍剤として有用である。

一般式 [I] で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、抗腫瘍剤として供することができる。本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液

に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を全薬剤の1.0~100重量%、好ましくは1.0~60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

- 5 本発明の化合物を抗腫瘍剤として使用する場合、その投与量及び投与回数
は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類と
範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.01~
20mg/kgを1~数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.002~10mg/
kgを1~数回に分けて投与するのが好ましい。

10 実施例及び参考例

実施例及び参考例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実施例1

- 15 N - {(1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (2 - ナフチル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸の製造

- 20 参考例1で得られたN - {(1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (2 - ナフチル) - 4 - ペンテニル} - 2 - ナフチルメチルアミン237mgを塩化メチレン2mlに溶解し、クロロホルミルメチル無水コハク酸105mgとトリエチルアミン83 μ lを加えて室温で1時間攪拌した。反応液を減圧乾固後、残渣をテトラヒドロフラン3mlに溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液3mlを加えて室温で1時間攪拌した。反応液に1規定塩酸4mlを加えて酸性とした後、酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗淨後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減
25 圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール = 50/1] で精製後、塩化メチレンとヘキサンの混液で処理することにより、標題化合物235mg (収率74%)を白色粉末として得た。

- 30 ¹H - NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ : 0.93 and 1.00 (total 3H, each d, J = 5.1Hz and 6.5Hz), 2.25 - 3.53 (8H, m), 4.48 - 4.95 (3H, m), 5.30 - 5.62, 5.64 - 5.77, 5.85 - 6.00, 6.29 - 6.40 (total 2H, each m),

6.92 - 7.98 (18H, m)

FAB - MS : 634 (M + H)

上記反応で原料として使用したN - {(1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (2 - ナフチル) - 4 - ペンテニル} - 2 - ナフチルメチルアミンに代えて対応するアミン誘導体を用い、他は実施例1と同様な反応を行って実施例2~21の化合物を得た。

実施例2

N - {(1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (1 - ナフチル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ : 0.95 and 1.00 (total 3H, each d, J = 6.1Hz and 6.3Hz), 2.32 - 3.54 (8H, m), 4.26 - 4.93 (3H, m), 5.30 - 5.44, 5.70 - 5.82 (total 1H, each m), 6.51 and 6.82 (total 1H, each dd, J = 6.6Hz, 15.0Hz and 3.9Hz, 10.4Hz), 6.91 - 7.88 (18H, m)

FAB - MS : 634 (M + H)

実施例3

N - {(1RS, 2RS) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (2 - ナフチル) ペンチル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ : 0.80 - 0.85, 0.92 (total 3H, m and d, J = 6.6Hz), 1.08 - 1.74 (4H, m), 2.27 - 3.47 (8H, m), 4.11 - 5.35 (3H, m), 6.83 - 7.86 (18H, m)

FAB - MS : 634 (M - H)

実施例4

N - {(1RS, 2RS) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - (2 - ナフトキシ) ブチル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ : 0.80 - 0.95 (3H, m), 1.89 - 3.89 (8H, m), 4.58 - 4.93 (5H, m), 6.74 - 7.89 (18H, m)

FAB - MS : 638 (M + H)

実施例5

N - {(1RS, 2RS) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-4-(2-ナフチル)ブチル} - N - (2-ナフチルメチル)カルバモイルメチルコハク酸

5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 0.72 - 0.84 (3H, m), 1.73 - 3.52 (10H, m), 3.95 - 5.30 (3H, m), 6.93 - 7.84 (18H, m)

FAB-MS : 622 (M + H)

実施例6

10 N - {(1RS, 2RS) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-6-(2-ナフチル)ヘキシル} - N - (2-ナフチルメチル)カルバモイルメチルコハク酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 0.85 and 0.89 (total 3H, each d, $J = 6.5\text{Hz}$ and 6.7Hz), 0.93 - 1.72 (6H, m), 2.25 - 3.48 (8H, m), 4.03 - 5.30 (3H, m), 7.02 - 7.82 (18H, m)

15 FAB-MS : 650 (M + H)

実施例7

N - {(1RS, 2RS) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-5-フェニル-4-ペンチニル} - N - (2-ナフチルメチル)カルバモイルメチルコハク酸

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 0.82 - 0.99 (3H, m), 2.55 - 2.84 (5H, m), 2.98 - 3.30 (2H, m), 3.32 - 3.47 (1H, m), 4.44 - 5.45 (3H, m), 7.18 - 7.87 (16H, m)

FAB-MS : 582 (M + H)

実施例8

25 N - {(1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4-メトキシフェニル) - 1-メチル-5-(2-ナフチル)-4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル)カルバモイルメチルコハク酸

30 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 0.85 - 1.00 (3H, m), 2.25 - 3.45 (8H, m), 4.20 - 4.30, 4.40 - 4.60, 4.55 - 4.75 and 5.49 - 5.85 (total 6H, each m), 5.90 - 6.05 (1H, m), 6.36 and 6.38 (total 1H, each d,

each $J = 15.9\text{Hz}$), 6.80 - 7.89 (18H, m)

FAB - MS : 630 (M + H)

実施例 9

5 N - {(1RS, 2RS, 4E) - 1 - メチル - 2 - (4 - メチルフェニル) - 5 - (2 - ナフチル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 - 1.00 (3H, m), 2.05 - 3.70 and 4.15 - 4.87 (total 11H, each m), 5.45 - 5.60 and 5.68 - 5.83 (1H, each m), 5.90 - 6.15 and 6.30 - 6.44 (total 1H, each m), 6.95 - 7.90 (18H, m)

10

FAB - MS : 614 (M + H)

実施例 10

15 N - {(1RS, 2RS, 4E) - 1 - メチル - 5 - (2 - ナフチル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.74 - 0.90 and 1.11 (total 3H, m and brd, $J = 5.3\text{Hz}$), 2.10 - 3.54 (8H, m), 4.12 - 4.88 (3H, m), 5.12 - 5.30, 5.52 - 5.64, 5.69 - 5.87 and 6.17 - 6.32 (total 2H, each m), 6.80 - 8.07 (18H, m)

20

FAB - MS : 645 (M + H)

実施例 11

25 N - {(1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (2 - ナフチル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.85 - 1.01 (3H, m), 2.30 - 3.45 (8H, m), 4.30 - 4.50, 4.60 - 5.05, 5.30 - 5.50 and 5.50 - 5.70 (total 3H, each m), 5.80 - 6.00 (1H, m), 6.26 (1H, d, $J = 15.5\text{Hz}$), 6.86 - 7.93 (18H, m)

30

FAB - MS : 618 (M + H)

実施例 12

N - {(1RS, 2RS, 4E) - 1 - メチル - 5 - (2 - ナフチル) - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.89 and 0.93 (total 3H, each d, J = 5.5Hz and 6.4Hz), 2.20 - 3.56 (8H, m), 4.10 - 4.26 and 4.95 - 5.40 (total 1H, each brs), 4.38 - 4.92 (total 2H, m), 5.25 - 5.35 and 5.80 - 6.00 (total 1H, each m), 5.69 and 6.33 (total 1H, each dd, J = 10.2Hz, 15.5Hz and 11.2Hz, 15.5Hz), 6.90 - 7.82 (18H, m)

FAB - MS : 668 (M + H)

10 実施例 13

N - {(1RS, 2RS, 4E) - 1 - メチル - 5 - (2 - ナフチル) - 2 - フェニル - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.92 and 0.95 (total 3H, each d, J = 6.1Hz and 6.9Hz), 2.22 - 3.60 (8H, m), 4.12 - 4.26 and 4.90 - 5.40 (total 1H, each brs), 4.38 - 4.82 (2H, m), 5.45 - 5.60 and 5.93 - 6.08 (total 1H, each m), 5.80 and 6.41 (total 1H, each dd, J = 9.3Hz, 15.5Hz and 8.3Hz, 15.4Hz), 7.09 - 7.83 (19H, m)

FAB - MS : 600 (M + H)

20 実施例 14

N - {(1RS, 2RS, 4E) - 1 - メチル - 2 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ナフチル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CD₃OD) δ : 0.85 - 1.10 (3H, m), 2.40 - 3.50 (8H, m), 2.70 (3H, s), 4.50 - 5.40 (3H, m), 5.65 - 6.40 (2H, m), 6.80 - 8.00 (15H, m), 8.35 - 8.70 (2H, m)

FAB - MS : 615 (M + H)

実施例 15

N - {(1RS, 2RS, 6E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 7 - フェニル - 6 - ヘプテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチル

ルコハク酸

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 0.87 and 0.90 (total 3H, each d, each $J = 6.9\text{Hz}$), 1.02 - 2.20 (4H, m), 2.48 - 3.51 (8H, m), 4.06 - 5.35 (3H, m), 5.77 - 6.33 (2H, m), 7.07 - 7.81 (16H, m)

5 FAB - MS : 612 (M + H)

実施例 16

N - {(1RS, 2RS, 6E) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-7-(2-ナフチル) - 6-ヘプテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80 - 1.00 (3H, m), 1.05 - 3.40 (12H, m), 3.95 - 5.20 (3H, m), 5.83 - 6.51 (2H, m), 6.98 - 7.85 (18H, m)

FAB - MS : 662 (M + H)

実施例 17

15 N - {(1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-5-(2-ナフチル) - 4-ペンテニル} - N - (3-キノリルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.72 - 0.90 (3H, m), 2.26 - 3.64 (8H, m), 4.10 - 5.37 (3H, m), 5.53 - 5.66 and 5.78 - 5.83 (total 1H, each m), 5.99 and 6.27 (total 1H, brd and dd, $J = 15.9\text{Hz}$ and 4.8Hz , 15.3Hz), 6.76 - 7.85 (13H, m), 8.05 and 8.13 (total 2H, each d, each $J = 9.9\text{Hz}$), 8.08 - 8.50 (2H, m), 8.88, 8.92 and 8.97 (total 1H, each brs)

FAB - MS : 635 (M + H)

実施例 18

25 N - {(1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-5-(2-ナフチル) - 4-ペンテニル} - N - (3,4-ジフルオロベンジル) カルバモイルメチルコハク酸

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84 and 0.89 (total 3H, each d, $J = 7.1\text{Hz}$ and 6.6Hz), 2.30 - 3.92 (8H, m), 4.09 - 4.73 and 4.75 - 5.40 (total 3H, each m), 5.66 - 5.79 and 5.89 - 6.02 (total 1H, each m), 6.18 and 6.39 (total 1H, each dd, $J = 6.7\text{Hz}$, 15.6Hz and 6.1Hz , 15.8Hz),

6.82 - 7.74 (14H, m)

FAB - MS : 620 (M + H)

実施例 19

5 N - (2-ベンゾオキサゾリルメチル) - N - {(1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-5 - (2-ナフチル) - 4-ペンテニル} カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.83 - 1.05 (3H, m), 2.41 - 3.80 (8H, m), 4.19 - 5.30 (3H, m), 5.72 - 5.91 (1H, m), 6.07 - 6.30 (1H, m), 7.10 - 7.72 (15H, m)

10 FAB - MS : 625 (M + H)

実施例 20

N - (2-ベンゾ [b] チエニルメチル) - N - {(1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-5 - (2-ナフチル) - 4-ペンテニル} カルバモイルメチルコハク酸

15 ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.87 - 1.05 (3H, m), 2.38 - 3.80 (8H, m), 4.02 - 5.20 (2H, m), 5.48 - 5.67, 5.83 - 6.00, 6.20 - 6.34 and 6.51 - 6.57 (total 2H, each m), 6.91 - 7.82 (16H, m)

FAB - MS : 640 (M + H)

実施例 21

20 N - {(1RS, 2RS, 4E) - 1-メチル-2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 5 - (2-ナフチル) - 4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

25 ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.90 and 0.95 (total 3H, each d, J = 6.3Hz and 6.7Hz), 2.40 - 3.20 and 3.30 - 3.60 (total 8H, each m), 4.00 - 4.20 and 4.30 - 4.90 (total 3H, each m), 5.40 - 5.60 and 5.70 - 6.10 (total 3H, each m), 6.30 - 6.40 and 6.50 - 6.80 (total 4H, each m), 7.00 - 7.20 and 7.20 - 7.80 (total 14H, each m)

FAB - MS : 644 (M + H)

実施例 22

30 (2R*) - 2 - [N - {(1S*, 2S*, 4E) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1

-メチル-5-(2-ナフチル)-4-ペンテニル}-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイルメチル]コハク酸の製造

参考例2で得られたN-{(1S*, 2S*, 4E)-2-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5-(2-ナフチル)-4-ペンテニル}-2-ナフチルメチル
 5 アミン190mg、4-ジメチルアミノピリジン75mg及び参考例3で得られた
 (R*)-1, 2, 3-プロパントリカルボン酸1, 2-ジ-tert-ブチルエステル
 175mgを塩化メチレン7mlに溶解し、氷冷攪拌下、塩酸1-エチル-3-(3-
 ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド117mgを加えて室温で4時間攪
 拌した。反応液を塩化メチレンで希釈後、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウ
 10 ム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥し
 た。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣を中圧液体クロマトグラフ
 ィー [Lobar column™, sizeB, Lichroprep™Si60F (メルク社製); ヘキサ
 ン/酢酸エチル=10/1→5/1]により精製して、標題化合物のジ-tert-
 ブチルエステル体274mg (収率92%)を得た。

15 上記で得られたエステル体240mgをギ酸5mlに溶解し、室温で1時間攪拌
 後、ギ酸を減圧留去した。残渣にトルエンを加え再度減圧乾固し、残渣を塩
 化メチレン-ヘキサンで処理することにより、標題化合物191mg (収率94
 %)を白色結晶性粉末、mp125-127°C、 $[\alpha]_D^{25} + 73.4^\circ$ (c 1.0, メタノー
 ル)として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 0.92 and 0.97 (total 3H, each
 d, each J = 6.6Hz), 2.20 - 3.55 (8H, m), 4.15 - 4.30 (1H, m), 4.47 and
 4.72 (total 1H, each d, J = 18.3Hz and 17.7Hz), 4.74 and 4.85 (total
 1H, each d, J = 18.3Hz and 17.7Hz), 5.45 and 5.95 (total 1H, each
 dt, J = 15.6Hz, 7.8Hz and 15.6Hz, 6.3Hz), 5.75 and 6.38 (total 1H,
 25 each d, each J = 15.6Hz), 6.99 - 7.88 (18H, m)

FAB-MS: 635 (M + H)

上記反応で原料として使用したN-{(1S*, 2S*, 4E)-2-(4-クロロ
 フェニル)-1-メチル-5-(2-ナフチル)-4-ペンテニル}-2-ナ
 フチルメチルアミン及び/又は(R*)-1, 2, 3-プロパントリカルボン酸1,
 2-ジ-tert-ブチルエステルに代えて、N-{(1R*, 2R*, 4E)-2-(4
 30

ークロロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (2 - ナフチル) - 4 - ペンテニル) - 2 - ナフチルメチルアミン及び/又は (S*) - 1, 2, 3 - プロパントリカルボン酸 1, 2 - ジ - tert - ブチルエステルを用い、他は実施例 22 と同様な反応を行って、実施例 23 ~ 25 の化合物を得た。

5 実施例 23

(2R*) - 2 - [N - {(1R*, 2R*, 4E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (2 - ナフチル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸

mp158 - 161 °C

10 $[\alpha]_D^{20} - 81.4^\circ$ (c 1.0, メタノール)

¹H - NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ : 0.93 and 0.98 (total 3H, each d, each J = 6.6Hz), 2.23 - 3.56 (8H, m), 4.15 - 4.30 (1H, m), 4.52 and 4.69 (total 1H, each d, each J = 18.3Hz), 4.69 and 4.86 (total 1H, each d, each J = 18.3Hz), 5.45 and 5.95 (total 1H, each dt, J = 15.3Hz, 7.2Hz and 15.9Hz, 6.6Hz), 5.74 and 6.37 (total 1H, each d, J = 15.3Hz and 15.9Hz), 6.96 - 7.86 (18H, m)

FAB - MS : 635 (M + H)

実施例 24

20 (2S*) - 2 - [N - {(1R*, 2R*, 4E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (2 - ナフチル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸

mp125 - 127 °C

$[\alpha]_D^{20} - 80.3^\circ$ (c 1.0, メタノール)

25 ¹H - NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ : 0.92 and 0.97 (total 3H, each d, each J = 6.6Hz), 2.20 - 3.55 (8H, m), 4.15 - 4.30 (1H, m), 4.47 and 4.72 (total 1H, each d, J = 18.3Hz and 17.7Hz), 4.72 and 4.85 (total 1H, each d, J = 18.3Hz and 17.7Hz), 5.45 and 5.95 (total 1H, each dt, J = 15.6Hz, 7.8Hz and 15.6Hz, 6.3Hz), 5.75 and 6.38 (total 1H, each d, each J = 15.6Hz), 6.99 - 7.88 (18H, m)

30 FAB - MS : 635 (M + H)

実施例 25

(2S*) - 2 - [N - {(1S*, 2S*, 4E) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-5 - (2-ナフチル) - 4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸

5 mp156 - 158°C

$[\alpha]_D^{20} + 83.4^\circ$ (c 1.0, メタノール)

¹H - NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ : 0.93 and 0.98 (total 3H, each d, each J = 6.6Hz), 2.20 - 3.55 (8H, m), 4.15 - 4.30 (1H, m), 4.52 and 4.69 (total 1H, each d, J = 18.3Hz and 15.9Hz), 4.71 and 4.86 (total 10 1H, each d, J = 18.3Hz and 15.9Hz), 5.42 and 5.87 (total 1H, each dt, J = 15.6Hz, 7.2Hz and 15.9Hz, 6.6Hz), 5.75 and 6.38 (total 1H, each d, J = 15.6Hz and 15.9Hz), 6.96 - 7.86 (18H, m)

FAB - MS : 635 (M + H)

実施例 26

15 5 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-5 - (2-ナフチル) - 4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイル] ペンタン酸の製造

参考例 1 で得られた N - {(1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-5 - (2-ナフチル) - 4-ペンテニル} - 2-ナフチルメチルアミン 69mg、アジピン酸モノエチルエステル 38mg 及び 4-ジメチルアミノピリジン 27mg を塩化メチレン 2ml に溶解し、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 42mg を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応液をエチルエーテルで希釈後、1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル = 5/1] により精製後、得られた標題化合物のエチルエステル体を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 1ml とエタノール 1ml の混液に加えて室温で一夜攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 2ml を加えて酸性とした後、エチルエーテルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留

20

25

30

去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー [Kieselgel™60F₂₅₄, Art5744 (メルク社製); クロロホルム/メタノール=10/1] により精製して、標題化合物67mg (収率76%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.92 and 0.97 (total 3H, each d, J=6.8Hz and 6.6Hz), 1.50 - 1.95 (4H, m), 2.20 - 2.90 (7H, m), 2.90 - 3.10, 4.10 - 4.25 (total 1H, each brs), 4.48 and 4.90 (total 1H, each d, each J=18.3Hz), 4.57 (1H, d, J=18.3Hz), 5.42 and 5.98 (total 1H, dt, each J=7.3Hz, 15.9Hz), 5.70 and 6.36 (total 1H, each d, each J=15.9Hz), 6.95 - 7.90 (18H, m)

FAB-MS : 604 (M + H)

実施例 27

(2R*) - 2 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸及び (2R*) - 2 - [N - {(1RS, 2RS, 4Z) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸の製造

(1) (2R*) - 2 - [N - {(1RS, 2RS) - 4, 4-ジエトキシ-1-メチル-2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) ブチル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸ジ-tert-ブチルエステルの製造

参考例1と同様な方法により得られたN - {(1RS, 2RS) - 4, 4-ジエトキシ-1-メチル-2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) ブチル} - 2-ナフチルメチルアミン436mg、参考例3で得られた(R*) - 1, 2, 3-プロパントリカルボン酸1, 2-ジ-tert-ブチルエステル346mg及び4-ジメチルアミノピリジン122mgを塩化メチレン5mlに溶解し、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド249mgを加えて室温で14時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=10/1→5/1] により精製して、標

題化合物 636mg (収率 90%) を無色泡状物質として得た。

(2) (2R*) - 2 - [N - {(1RS, 2RS) - 3 - ホルミル - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸ジ - tert - ブチルエステルの製造

5 (2R*) - 2 - [N - {(1RS, 2RS) - 4, 4 - ジエトキシ - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) ブチル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸ジ - tert - ブチルエステル 636mg をテトラヒドロフラン 12ml に溶解し、2 規定塩酸 3ml を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、標題化合物 567mg (収率定量的) を無色油状物として得た。

15 (3) (2R*) - 2 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸ジ - tert - ブチルエステルの製造

60% 油性水素化ナトリウム 53mg をテトラヒドロフラン 5ml に懸濁し、2 - ベンゾオキサゾリルメチル (トリフェニル) ホスホニウムプロミド 634mg を加えて室温で 30 分間攪拌した。(2R*) - 2 - [N - {(1RS, 2RS) - 3 - 20 ホルミル - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸ジ - tert - ブチルエステル 563mg のテトラヒドロフラン 5ml 溶液を加え、室温で 12 時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル = 10/1 → 5/1] により精製して、標題化合物 528mg (収率 79%) 及び標 25 題化合物の Z - 体 105mg (収率 16%) をそれぞれ無色泡状固体として得た。

(4) (2R*) - 2 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸の製造

30

(2R*) - 2 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸ジ-tert-ブチルエステル486mgをギ酸10mlに溶解し、室温で12時間攪拌後、ギ酸を減圧留去して、標題化合物412mg (収率定量的) を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.91 - 1.00 (3H, m), 2.30 - 3.70 (8H, m), 4.20 - 5.30 (3H, m), 5.90 - 5.94 (2H, m), 6.43 (1H, d, J = 15.7Hz), 6.57 - 6.76 (4H, m), 7.26 - 7.84 (11H, m)

FAB-MS : 635 (M + H)

同様に (2R*) - 2 - [N - {(1RS, 2RS, 4Z) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸ジ-tert-ブチルエステルを用い、他は上記と同様に処理することにより標題化合物のZ-体が得られる。

上記反応で原料として使用したN - {(1RS, 2RS) - 4, 4-ジエトキシ-1-メチル-2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) ブチル} - 2-ナフチルメチルアミン及び/又は (R*) - 1, 2, 3-プロパントリカルボン酸1, 2-ジ-tert-ブチルエステル及び/又は2-ベンゾオキサゾリルメチル (トリフェニル) ホスホニウムブロミドに代えて、対応するアミン誘導体及び/又はカルボン酸誘導体及び/又はホスホニウム塩誘導体を用い、他は実施例27と同様な反応を行って実施例28~44の化合物を得た。

実施例28

(2R*) - 2 - [N - (2-ベンゾ [b] フラニルメチル) - N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} カルバモイルメチル] コハク酸

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 0.99 and 1.09 (total 3H, each d, J = 6.6Hz and 7.5Hz), 2.40 - 3.40 (8H, m), 4.25 - 4.35 and 4.60 - 5.00 (total 3H, each m), 5.90 and 5.93 (total 2H, each s), 6.03, 6.05 and 6.11 (total 1H, each d, J = 16.0Hz, 16.0Hz and 16.3Hz), 6.53 - 6.61 (1H, m), 6.70 - 6.92 (4H, m), 7.10 - 7.60 (8H, m)

FAB - MS : 625 (M + H)

実施例 29

(2R*) - 2 - [N - (2-ベンゾ [b] チエニルメチル) - N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-2- (3, 4-メチレン
 5 ジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} カルバモイルメチル] コハク酸

¹H - NMR (CD₃OD) δ : 1.02 - 1.10 (3H, m), 2.44 - 3.40 (8H, m),
 4.20 - 4.30 and 4.72 - 5.05 (total 3H, each m), 5.76, 5.81, 6.24, and
 6.26 (total 1H, each d, J = 16.1Hz, 15.5Hz, 16.2Hz and 16.2Hz), 5.
 91 and 5.92 (total 2H, each s), 6.31 - 6.39 and 6.61 - 6.71 (total
 10 1H, each m), 6.73 - 6.91 (3H, m), 7.10 - 7.82 (9H, m)

FAB - MS : 641 (M + H)

実施例 30

(2R*) - 2 - [N - [(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル)
 - 2 - {3, 4-ビス (メトキシカルボニル) フェニル} - 1-メチル-4-ペ
 15 ンテニル] - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸

¹H - NMR (CD₃COCD₃) δ : 0.90 - 1.06 (3H, m), 2.60 - 3.60 (8H,
 m), 4.52 - 5.12 (3H, m), 5.96 - 6.76 (2H, m), 7.23 - 8.05 (14H, m)

FAB - MS : 637 (M + H)

実施例 31

(2R*) - 2 - [N - (2-ベンゾ [b] チエニルメチル) - N - {(1RS, 2RS,
 20 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 2 - (4-メトキシカルボニルフェ
ニル) - 1-メチル-4-ペンテニル} カルバモイルメチル] コハク酸

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.84 - 1.08 (3H, m), 2.30 - 3.68 (8H, m),
 3.90 (3H, s), 4.20 - 5.43 (3H, m), 5.99 - 6.58 (2H, m), 7.13 - 7.77 (11H,
 25 m), 7.95 - 8.10 (2H, m)

FAB - MS : 655 (M + H)

実施例 32

(2R*) - 2 - [N - (2-ベンゾ [b] フラニルメチル) - N - {(1RS, 2RS,
 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 2 - (4-メトキシカルボニルフェ
 30 ニル) - 1-メチル-4-ペンテニル} カルバモイルメチル] コハク酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 - 1.04 (3H, m), 2.47 - 3.63 (8H, m), 3.88 (3H, s), 4.20 - 5.34 (3H, m), 6.09 - 6.74 (3H, m), 7.07 - 7.62 (10H, m)

FAB - MS : 639 (M + H)

5 実施例 33

(2R*) - 2 - [N - (2-ベンゾ [b] チエニルメチル) - N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 2 - (4-シアノフェニル) - 1-メチル-4-ペンテニル}カルバモイルメチル]コハク酸

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3) δ : 1.04, 1.10 and 1.11 (total 3H, each d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6.6Hz and 6.3Hz), 2.59 - 6.63 (8H, m), 4.47 - 5.52 (3H, m), 4.47 - 5.52 (3H, m), 5.90 - 6.71 (2H, m), 7.23 - 7.90 (13H, m)

FAB - MS : 622 (M + H)

実施例 34

15 (2R*) - 2 - [N - (5-ベンゾ [b] チエニルメチル) - N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 2 - (4-メトキシカルボニルフェニル) - 1-メチル-4-ペンテニル}カルバモイルメチル]コハク酸

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3) δ : 0.87 - 1.03 (3H, m), 2.56 - 3.62 (8H, m), 3.84 (3H, s), 4.34 - 5.05 (3H, m), 5.95 - 6.71 (2H, m), 7.23 - 8.04 (13H, m)

20 FAB - MS : 655 (M + H)

実施例 35

N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル)カルバモイルメチルコハク酸

25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.80 - 0.95 and 0.99 (total 3H, m and d, $J = 6.1\text{Hz}$), 2.21 and 2.25 (total 3H, each s), 2.20 - 3.50 (8H, m), 4.30 - 5.45 (3H, m), 5.62 - 5.80 (1H, m), 6.01 (1H, d, $J = 15.7\text{Hz}$), 6.45 - 6.70, 6.80 - 7.60 and 7.80 - 7.90 (total 14H, each m)

FAB - MS : 632 (M + H)

30 実施例 36

N - {(1RS, 2RS, 4Z) - 5 - (3-クロロ-4-メチルフェニル) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CD₃OD) δ : 0.75 - 0.90 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.30 - 3.40 (8H, m), 4.20 - 4.90 (3H, m), 5.00 - 5.15 and 5.25 - 5.40 (total 1H, each m), 6.07, 6.10 and 6.21 (total 1H, each d, each J = 11.7Hz), 6.90 - 7.05, 7.05 - 7.30, 7.30 - 7.50 and 7.60 - 7.90 (total 14H, each m)

FAB - MS : 632 (M + H)

10 実施例 37

N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾ [b] フラニル) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CD₃OD) δ : 0.85 - 0.95 and 0.97 (total 3H, m and d, J = 6.6Hz), 2.30 - 3.50 (8H, m), 4.30 - 4.40 and 4.60 - 5.00 (total 3H, m), 5.44, 5.51 and 5.99 (total 1H, each d, each J = 15.9Hz), 5.52 - 5.70 and 5.94 - 6.06 (total 1H, each m), 6.10, 6.15 and 6.36 (total 1H, each d, each J = 2.0Hz), 7.05 - 7.60 and 7.75 - 7.90 (total 15H, m)

20 FAB - MS : 624 (M + H)

実施例 38

N - {(1RS, 2RS, 4Z) - 5 - (2-ベンゾ [b] フラニル) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CD₃OD) δ : 0.83 - 1.00 (3H, m), 2.50 - 3.50 (8H, m), 4.40 - 5.25 and 5.35 - 5.50 (total 3H, each m), 6.04, 6.07 and 6.16 (total 1H, each d, each J = 12.0Hz), 6.57, 6.60 and 6.63 (total 1H, each s), 7.15 - 7.90 (15H, m)

FAB - MS : 624 (M + H)

30 実施例 39

N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 2 - (4 - ク
ロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル)
カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.80 - 1.02 (3H, m), 2.25 - 3.75 (8H, m),
5 4.19 - 5.40 (3H, m), 6.03 - 6.61 (2H, m), 6.97 - 7.86 (15H, m)

FAB - MS : 625 (M + H)

実施例 40

N - {(1RS, 2RS, 4Z) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 2 - (4 - ク
ロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル)
10 カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.76 - 0.97 (3H, m), 2.30 - 3.60 (8H, m),
4.40 - 5.40 (3H, m), 5.80 - 6.60 (2H, m), 6.95 - 8.05 (15H, m)

FAB - MS : 625 (M + H)

実施例 41

N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2 - ベンゾイミダゾリル) - 2 - (4 - ク
15 ロロフェニル) - 1 - メチル - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル)
カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CD₃OD) δ : 0.91 - 0.97 (3H, m), 2.44 - 2.84 (5H, m),
3.00 - 3.66 (4H, m), 4.45 - 5.10 (2H, m), 6.12 - 6.53 (2H, m), 7.16 -
20 7.19 (2H, m), 7.25 - 7.34 (5H, m), 7.44 - 7.46 (4H, m), 7.71 - 7.88 (4H,
m)

FAB - MS : 622 (M + H)

実施例 42

N - {(1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 5 -
25 (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチ
ルメチル) カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.80 - 1.00 (3H, m), 2.10 - 3.20 and 3.30
- 3.70 (total 8H, each m), 4.35 - 4.80 (3H, m), 5.10 - 5.30 and 5.
60 - 5.70 (total 1H, each m), 5.86 and 5.88 (total 2H, each s), 5.
30 50 - 5.60, 6.11 and 6.14 (total 1H, m, d and d, J = 15.6Hz and 15.

9Hz), 6.20 - 6.35 and 6.50 - 6.70 (total 3H, each m), 7.00 - 7.80 (11H, m)

FAB - MS : 628 (M + H)

実施例 43

5 N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2 - ベンゾチアゾリル) - 2 - (4 - クロ
ロフェニル) - 1 - メチル - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル)
カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.75 - 1.00 (3H, m), 2.20 - 3.70 (8H, m),
4.20 - 5.40 (3H, m), 5.75 - 5.85 and 6.10 - 6.30 (total 1H, m), 6.39,
10 6.43, 6.74 and 6.76 (total 1H, each d, each J = 15.9Hz), 7.00 - 8.20
(15H, m)

FAB - MS : 641 (M + H)

実施例 44

15 N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 2 - (4 - シ
アノフェニル) - 1 - メチル - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル)
カルバモイルメチルコハク酸

¹H - NMR (CD₃COCD₃) δ : 0.84 - 1.01 (3H, m), 2.50 - 3.78 (8H,
m), 4.16 - 5.22 (3H, m), 5.77 - 6.10 and 6.37 (total 1H, m and brd,
J = 16.3Hz), 6.62 - 6.73 and 6.89 - 7.06 (total 1H, each m), 7.31 -
20 7.95 (15H, m)

FAB - MS : 616 (M + H)

実施例 45

4 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メ
チル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N -
25 (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 1, 2, 3 - ブタントリカルボン酸の製
造

(1) 4 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 4, 4 - ジエトキシ - 1 - メチル - 2 - (3,
4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメ
チル) カルバモイル] - 1, 2, 3 - ブタントリカルボン酸トリエチルエステル
30 の製造

参考例1と同様な方法により得られたN- {(1RS, 2RS) - 4, 4-ジエトキシ-1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ブチル} - 2-ナフチルメチルアミン80mg、参考例12で得られた1, 2, 3, 4-ブタンテトラカルボン酸2, 3, 4-トリエチルエステル100mg及び4-ジメチルアミノピリジン27mgを塩化メチレン5mlに溶解し、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド43mgを加えて室温で一夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [酢酸エチル] で粗精製後、中圧液体クロマトグラフィー [Lobar column™, size B, Lichroprep™Si60 (メルク社製); ヘキサン/酢酸エチル=2/1] により精製して、標題化合物54mg (収率40%) を無色泡状固体として得た。

(2) 4-[N- {(1RS, 2RS, 4E) - 5-(2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N-(2-ナフチルメチル) カルバモイル] - 1, 2, 3-ブタントリカルボン酸の製造

上記(1)で得られたN-アシル化体を実施例27と同様に処理して、4-[N- {(1RS, 2RS, 4E) - 5-(2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N-(2-ナフチルメチル) カルバモイル] - 1, 2, 3-ブタントリカルボン酸トリエチルエステルを製造し、得られたエステル体をテトラヒドロフラン1mlに溶解後、3規定水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを加えて室温で一夜放置した。反応液を酢酸エチルで希釈後、1規定塩酸を加えて酸性とし、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、残渣を中圧液体クロマトグラフィー [Lobar column™, size A, RP-8 (メルク社製); アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸水溶液=1/1] により精製して、標題化合物14mg (収率52%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ : 0.80 - 1.00 (3H, m), 2.30 - 3.75 (9H, m), 4.20 - 5.30 (3H, m), 5.85 - 5.95 (2H, m), 6.40 - 6.80 (5H,

m), 7.20 - 7.50 (6H, m), 7.55 - 7.85 (5H, m)

FAB - MS : 693 (M + H)

上記反応で原料として使用した、1, 2, 3, 4-ブタンテトラカルボン酸2, 3, 4-トリエチルエステルに代えて対応するカルボン酸誘導体を用い、他は
5 実施例 45 と同様な反応を行って実施例 46~50 を得た。

実施例 46

3 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メ
チル-2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N -
(2-ナフチルメチル) カルバモイル] - 1, 2, 2-プロパントリカルボン酸

10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3) δ : 0.82 - 1.04 (3H, m), 2.50 - 3.90 (7H,
m), 5.93 - 7.97 (21H, m)

FAB - MS : 679 (M + H)

実施例 47

15 (2S, 3R) - 4 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリ
ル) - 1-メチル-2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテ
ニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチル] - 3-カルボキシ
- 2-ヒドロキシブタン酸

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 and 1.09 (total 3H, each d, J = 7.0Hz
and 6.6Hz), 2.16 - 2.98 (5H, m), 3.32 - 3.70 (1H, m), 4.02 - 5.02 (3H,
m), 5.23 - 6.10 (3H, m), 6.35 - 6.95 (5H, m), 7.10 - 7.92 (11H, m)

FAB - MS : 651 (M + H)

実施例 48

25 4 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メ
チル-2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N -
(2-ナフチルメチル) カルバモイル] - 3-カルボキシ-4-メトキシブタ
ン酸

30 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3) δ : 0.98 - 1.14 (3H, m), 2.58 - 3.76 (6H,
m), 3.36, 3.40, 3.45, 3.47, 3.56 and 3.65 (total 3H, each s), 4.50 -
5.20 (4H, m), 5.93 - 5.96 (2H, m), 6.14 - 6.50 (1H, m), 6.60 - 7.00 (4H,
m), 7.30 - 8.10 (11H, m)

FAB - MS : 665 (M + H)

実施例 49

5 5 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 4 - カルボキシ - 3 - カルボキシメチルペンタン酸

¹H - NMR (CD₃COCD₃) δ : 0.80 - 1.15 (3H, m), 2.25 - 3.65 (11H, m), 4.30 - 5.30 (3H, m), 5.90 - 6.60 (2H, m), 6.10 - 7.03 (5H, m), 7.26 - 7.70 (6H, m), 7.75 - 8.05 (5H, m)

10 FAB - MS : 707 (M + H)

実施例 50

15 1 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 2 - (4 - メトキシカルボニルフェニル) - 1 - メチル - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 1, 2, 3 - プロパントリカルボン酸

¹H - NMR (CD₃COCD₃) δ : 0.82 - 1.10 (3H, m), 2.60 - 3.90 (10H, m), 4.51 - 5.30 (3H, m), 5.87 - 6.75 (2H, m), 7.10 - 8.16 (15H, m)

FAB - MS : 693 (M + H)

実施例 51

20 (3R*) - 及び (3S*) - 4 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 3 - メトキシブタン酸の製造

実施例 45 で用いた 1, 2, 3, 4 - ブタンテトラカルボン酸 2, 3, 4 - トリエチルエステルに代えて、(RS) - 3 - メトキシグルタル酸モノメチルエステルを用い、他は実施例 45 と同様な方法により得られた (3RS) - 4 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 3 - メトキシブタン酸メチルエステルをシリカゲル薄層クロマトグラフィー [KieselgelTM60F₂₅₄, ArtTM5744 ; ヘキサン/酢酸エチル = 2/1] により分離して、(3R*) - 及び (3S*) - 4 - [N - {(1RS, 2RS, 4E)

25

30

5 -5- (2-ベンゾオキサゾリル) -1-メチル-2- (3,4-メチレンジオキシフェニル) -4-ペンテニル} -N- (2-ナフチルメチル) カルバモイル] -3-メトキシブタン酸メチルエステルを製造し、(3R*) -体9.9mg及び(3S*) -体9.5mgのそれぞれを別個にテトラヒドロフラン1mlと水0.5ml
 5 の混液に溶解し、水酸化リチウム一水和物6.5mgを加えて室温で一夜放置した。それぞれの反応液をエチルエーテルで希釈後、2規定塩酸を加えて酸性とし、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー
 [Kieselgel™60F₂₅₄、Art™5744；クロロホルム/メタノール=10/1]により精製して、便宜上(3R*) -体と命名した標題化合物7.5mg(収率77%)と
 10 (3S*) -体と命名した標題化合物8.7mg(収率97%)をそれぞれ白色粉末として得た。

(3R*) -体

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.83 - 1.06 (3H, m), 2.41 - 3.06 (7H, m),
 15 3.38 and 3.51 (total 3H, each s), 4.02 - 5.40 (4H, m), 5.94 (2H, s),
 6.19 - 7.88 (18H, m)

FAB-MS : 621 (M + H)

(3S*) -体

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.85 - 1.02 (3H, m), 2.48 - 3.31 (7H, m),
 20 3.42 and 3.52 (total 3H, each s), 4.17 - 5.35 (4H, m), 5.94 and 5.
 96 (total 2H, each s), 6.12 - 7.88 (18H, m)

FAB-MS : 621 (M + H)

実施例52

N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 2 - (4-カルボキシフェニル) - 1-メチル-4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸の製造
 25

実施例27と同様な方法により得られたN - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 2 - (4-メトキシカルボニルフェニル) - 1-メチル-4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチルコ
 30 ハク酸8mgをメタノール1mlに溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.5ml

を加えて室温で一夜放置した。反応液を酢酸エチルで希釈後、1規定塩酸を加えて酸性とし、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧乾固して、標題化合物8mg (収率定量的) を淡黄色粉末として得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{COCD}_3 + \text{CDCl}_3$) δ : 0.80 - 1.00 (3H, m), 2.50 - 3.80 (8H, m), 4.40 - 5.20 (3H, m), 5.90 - 6.10, 6.60 - 7.00 and 6.37 (total 2H, m and d, $J = 15.9\text{Hz}$), 7.20 - 8.10 (15H, m)

FAB - MS : 635 (M + H)

実施例 53

10 N - [(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - {4 - (N - メチルカルバモイル) フェニル} - 4 - ペンテニル] - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸の製造

実施例 27 と同様な方法により得られた N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 2 - (4 - メトキシカルボニルフェニル) - 1 - メチル - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチルコ
15 ハク酸ジ - tert - ブチルエステル 86mg をテトラヒドロフラン 1ml と水 0.5ml の混液に溶解し、水酸化リチウム一水和物 49mg を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、1 規定塩酸を加えて酸性とし、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、残渣を塩化メチレン 1ml に溶解後、トリエチルアミン 50
20 μl とクロロギ酸イソブチルエステル 17 μl を加えて 0°C で 30 分間攪拌した。40% モノメチルアミン - メタノール溶液 5ml を加えて室温で 1 時間攪拌後、反応液を減圧乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム / メタノール = 50 / 1 \rightarrow 10 / 1] で精製して、標題化合物のジ - tert -
25 ブチルエステル 47mg (収率 51%) を無色泡状固体として得た。

上記で得られた N - メチルカルバモイル体 42mg をギ酸 1ml に溶解し、室温で一夜攪拌後、減圧乾固した。残渣にトルエンを加え、再度減圧乾固後、生成物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー [KieselgelTM60F₂₅₄, ArtTM5744; クロロホルム / メタノール / 酢酸 = 200 / 20 / 1] により精製して、標題化合物
30 32mg (収率 90%) を白色粉末として得た

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.75 - 1.00 (3H, m), 2.20 - 3.70 (8H, m), 2.93 and 2.95 (total 3H, each s), 4.20 - 5.40 (3H, m), 5.97, 6.03, 6.35 and 6.36 (total 1H, each d, each $J = 15.9\text{Hz}$), 6.10 - 6.30 and 6.40 - 6.80 (total 2H, each m), 7.10 - 8.00 (15H, m)

5 FAB - MS : 648 (M + H)

実施例 54

(2R*) - 2 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 2 - (4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) - 1-メチル-4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸の製造

10 実施例 27 と同様な方法により得られた (2R*) - 2 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 2 - (3-メトキシ-4-メトキシメチルオキシフェニル) - 1-メチル-4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸ジ-tert-ブチルエステル 50mg をギ酸 2ml に溶解し、室温で一夜攪拌後、反応液を減圧乾固した。残渣にトルエンを加え、再度減圧乾固することにより、標題化合物 44mg (収率定量的) を白色粉末として得た

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3) δ : 0.92 - 1.04 (3H, m), 2.55 - 3.50 (8H, m), 3.82 (3H, s), 4.40 - 5.10 (3H, m), 6.02 - 7.95 (16H, m)

FAB - MS : 637 (M + H)

20 実施例 55

N - {(1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4-ヒドロキシメチルフェニル) - 1-メチル-5 - (2-ナフチル) - 4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチル コハク酸の製造

25 参考例 1 と同様な方法により得られた N - {(1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4-メトキシカルボニルフェニル) - 1-メチル-5 - (2-ナフチル) - 4-ペンテニル} - 2-ナフチルメチルアミン 44mg をテトラヒドロフラン 1.5ml に溶解し、氷冷攪拌下、水素化リチウムアルミニウム 7mg を加えて、同温度で 15 分間攪拌した。反応液をエチルエーテルで希釈後、吸湿したフッ化ナトリウム 5g を加えて室温で 30 分間攪拌し、不溶物を濾別後、濾液を無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣を塩

化メチレン1mlに溶解し、クロロホルミルメチル無水コハク酸31mgとトリ
エチルアミン24 μ lを加えて室温で1時間攪拌した。反応液を減圧乾固後、残
渣をテトラヒドロフラン1mlとメタノール0.5mlに溶解し、1規定水酸化ナト
リウム水溶液0.5mlを加えて室温で一夜放置した。反応液を酢酸エチルで希
5 釈後、1規定塩酸を加えて酸性とし、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸
マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣を
シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=1/1→クロ
ロホルム/メタノール=30/1] で精製して、標題化合物42mg (収率定量的)
を淡黄色粉末として得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3) δ : 0.92 and 1.01 (total 3H, each d, $J = 6.9\text{Hz}$ and 6.6Hz), 2.46 - 3.63 (8H, m), 3.65 - 4.50 (1H, m), 4.59 and
4.60 (total 2H, each s), 4.76 - 5.04 (2H, m), 5.52 - 5.67, 6.03 and
6.09 (total 1H, m, td and td, each $J = 7.2\text{Hz}$, 16.0Hz), 5.75 - 5.90
and 6.41 (total 1H, m and d, $J = 16.0\text{Hz}$), 7.00 - 8.00 (18H, m)

15 FAB - MS : 630 (M + H)

実施例 56

N - {(1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4 - アミノフェニル) - 1 - メチル - 5 -
(2 - ナフチル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモ
イルメチルコハク酸の製造

20 実施例 10 の中間体である N - {(1RS, 2RS, 4E) - 1 - メチル - 5 - (2
- ナフチル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 -
ナフチルメチル) カルバモイルメチルコハク酸ジ - tert - ブチルエステル
99mg を 50% 含水エタノール 16ml に溶解し、鉄粉 146mg を加えて 60°C に
加熱後、濃塩酸 1 滴を加え、更に攪拌下に 1 時間加熱還流した。反応液をセラ
25 イトを敷いた濾過器で濾過し、濾液を減圧乾固後、シリカゲルカラムクロマ
トグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=4/1] で精製して、標題化合物のジ
- tert - ブチルエステル体 99mg を得た。

上記で得られたアミノ体 18mg をテトラヒドロフラン 3ml に溶解し、3 規定
水酸化ナトリウム水溶液 1ml を加え、80°C で 2 時間加熱した。反応液を放冷
30 後、1 規定塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルを加えて抽出した。抽出液を飽

和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー [Empore™、(3M Industrial and Electronic Sector 社製) ; クロロホルム/メタノール = 10/1] で精製して、標題化合物 9mg (収率 62%) を白色固体として得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.90 and 1.00 (total 3H, each d, $J = 6.9\text{Hz}$ and 6.6Hz), 2.20 - 3.47 (8H, m), 4.25 - 5.00 (3H, m), 5.30 - 6.05 and 6.27 (total 2H, m and d, $J = 15.5\text{Hz}$), 6.60 - 6.80, 6.90 - 7.05, 7.25 - 7.70 and 7.80 - 7.90 (18H, each m)

FAB - MS : 615 (M + H)

10 実施例 57

(3RS, 4RS) - 4 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイル] - 3-カルボキシ-4-ヒドロキシブタン酸二ナトリウムの製造

15 (1) (2RS, 3RS) - 2 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイル] - 5-オキソテトラヒドロフラン-3-カルボン酸の製造

実施例 27 の (R^*) - 1, 2, 3-プロパントリカルボン酸 1, 2-ジ-tert-
20 ブチルエステルに代えて、参考例 4 で得られた (2RS, 3RS) - 3-tert-ブトキシカルボニル-5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸を用い、他は実施例 27 と同様な方法により得られた (2RS, 3RS) - 2 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイル] - 5-オキソテトラヒドロフラン-3-カルボン酸 tert-ブチル
25 エステル 47mg をギ酸 1ml に溶解し、室温で一夜放置した。反応液を減圧留去後、残渣にトルエンを加えて再留去し、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 → クロロホルム/メタノール = 50/1] で精製して、標題化合物 20mg (収率 46%) を白色固体として得た。
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 and 1.10 (total 3H, each d, $J = 6.2\text{Hz}$, 6.3Hz), 2.50 - 3.10 (5H, m), 4.15 - 4.25 and 4.37 - 4.47 (total 1H, each m), 4.50 - 5.35 (4H, m), 5.73, 5.75, 5.88 and 5.94 (total 2H, each s), 6.07 and 6.36 (total 1H, each d, each $J = 15.8\text{Hz}$), 6.60 - 6.75 (4H, m), 7.25 - 7.82 (11H, m)

FAB - MS : 633 (M + H)

(2) (3RS, 4RS) - 4 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイル] - 3-カルボキシ-4-ヒドロキシブタン酸二ナトリウム

上記で得られたラクトン体 8mg をメタノール 1ml とテトラヒドロフラン 1ml の混液に溶解し、氷冷攪拌下、1規定水酸化ナトリウム水溶液 $26\ \mu\text{l}$ を加えた後、室温で 10 分間攪拌した。反応液を減圧乾固することにより、標題化合物 10mg (収率定量的) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 and 1.03 (total 3H, each d, $J = 6.0\text{Hz}$ and 6.7Hz), 2.35 - 3.40 (6H, m), 4.60 - 5.10 (4H, m), 5.86 and 5.90 (total 2H, each s), 5.90 - 6.95 (5H, m), 7.28 - 8.01 (11H, m)

FAB - MS : 695 (M + H)

上記反応で原料として使用した (2RS, 3RS) - 3-tert-ブトキシカルボニル-5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸に代えて、対応するカルボン酸誘導体を用い、他は実施例 57 と同様な反応を行って、実施例 58~60 を得た。

実施例 58

N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) - 5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 and 1.10 (total 3H, each d, $J = 7.0\text{Hz}$ and 6.7Hz), 2.37 - 3.00 (7H, m), 4.25 - 5.45 (4H, m), 5.94 - 5.96 (2H, m), 6.33 (1H, d, $J = 16.2\text{Hz}$), 6.63 - 6.77 (4H, m), 7.24 - 7.89 (11H, m)

FAB - MS : 589 (M + H)

実施例 59

4 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メ
チル-2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N -
5 (2-ナフチルメチル)] カルバモイル-4-ヒドロキシブタン酸ナトリウム

¹H - NMR (CD₃OD) δ : 0.96 - 1.09 (3H, m), 1.85 - 2.77 (7H, m),
2.95 - 3.55 (1H, m), 4.50 - 5.15 (3H, m), 5.87 - 5.90 (2H, m), 6.00 -
6.40 (1H, m), 6.64 - 6.93 (4H, m), 7.26 - 7.92 (11H, m)

FAB - MS : 629 (M + H)

10 実施例 60

4 - [N - {(1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メ
チル-2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N -
(2-ナフチルメチル) カルバモイル] - 2-オキソテトラヒドロフラン-3-
15 イル酢酸

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.00 - 1.10 (3H, m), 2.50 - 3.80, 4.10 - 4.
20 and 4.30 - 4.90 (total 12H, each m), 5.91 - 5.96 (2H, m), 6.00
and 6.43 (total 1H, each d, each J = 16.2Hz), 6.58 - 6.70 (4H, m),
7.26 - 7.84 (11H, m)

FAB - MS : 647 (M + H)

20 実施例 61

(2R*) - 2 - [N - {(1R*, 2R*, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル)
- 2 - (4-メトキシカルボニルフェニル) - 1-メチル-4-ペンテニル} -
N - (2-ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸及び (2R*) - 2
- [N - {(1S*, 2S*, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 2 - (4-メ
25 トキシカルボニルフェニル) - 1-メチル-4-ペンテニル} - N - (2-ナ
フチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸の製造

(1) (2R*) - 2 - [N - {(1RS, 2RS) - 4, 4-ジエトキシ-2 - (4-メ
トキシカルボニルフェニル) - 1-メチルブチル} - N - (2-ナフチルメチ
ル) カルバモイルメチル] コハク酸ジ-tert-ブチルエステルの製造

30 参考例 1 と同様な方法により得られた N - {(1RS, 2RS) - 4, 4-ジエト

キシ-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-1-メチルブチル}-2-
 ナフチルメチルアミン485mg、参考例3で得られた(R*)-1,2,3-プロ
 パントリカルボン酸1,2-ジ-tert-ブチルエステル374mg及び4-ジメチ
 ルアミノピリジン98mgを塩化メチレン5mlに溶解し、塩酸1-エチル-3-
 5 (3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド621mgを加えて室温で3時間
 攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈後、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸
 水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグ
 ネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシ
 リカゲルカラムクロマトグラフィー[ヘキサン/酢酸エチル=3/1]により
 10 精製して、標題化合物725mg(収率93%)を無色油状物として得た。

(2) (2R*)-2-[N-{(1RS, 2RS)-3-ホルミル-2-(4-メトキシ
 カルボニルフェニル)-1-メチルプロピル}-N-(2-ナフチルメチル)
 カルバモイルメチル]コハク酸ジ-tert-ブチルエステルの製造

(2R*)-2-[N-{(1RS, 2RS)-4,4-ジエトキシ-2-(4-メト
 15 キシカルボニルフェニル)-1-メチルブチル}-N-(2-ナフチルメチル)
 カルバモイルメチル]コハク酸ジ-tert-ブチルエステル725mgをテトラヒ
 ドロフラン15mlに溶解し、1規定塩酸3.5mlを加え、40°Cで3時間攪拌した。
 反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出後、有
 機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾
 20 別後、溶媒を減圧下留去し、標題化合物650mg(収率定量的)を無色油状物
 として得た。

(3) (2R*)-2-[N-{(1R*, 2R*, 4E)-5-(2-ベンゾオキサゾリル)
 -2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-1-メチル-4-ペンテニル}-
 N-(2-ナフチルメチル)カルバモイルメチル]コハク酸ジ-tert-ブチル
 25 エステル及び(2R*)-2-[N-{(1S*, 2S*, 4E)-5-(2-ベンゾオキサ
 ザゾリル)-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-1-メチル-4-ペ
 ンテニル}-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイルメチル]コハク酸ジ-
 tert-ブチルエステルの製造

60%油性水素化ナトリウム58mgをテトラヒドロフラン4mlに懸濁し、2
 30 -ベンゾオキサゾリルメチル(トリフェニル)ホスホニウムブロミド690mg

を加え、室温で20分間攪拌した。(2R*) - 2 - [N - {(1RS, 2RS) - 3 -
 ホルミル - 2 - (4 - メトキシカルボニルフェニル) - 1 - メチルプロピル}
 - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸ジ - tert - ブ
 チルエステル629mgのテトラヒドロフラン3ml溶液を加え、室温で10時間
 5 攪拌後、反応液に1規定塩酸を加えて酸性とし、エチルエーテルで抽出した。
 有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾
 別後、溶媒を減圧下留去した。残渣を中圧液体クロマトグラフィー [Lobar
 column™、size B、Lichroprep™Si60 (メルク社製) ; ヘキサン/酢酸エチ
 ル = 3/1] で粗精製後、高速液体クロマトグラフィー [Senshu Pak™、
 10 Silica - 5301 - N ; ヘキサン/酢酸エチル = 3/1] を用いて分離すること
 により、ジアステレオマーの関係にある2種の標題化合物を、それぞれ133mg
 (収率18%)、133mg (収率18%)、無色油状物として得た。

(4) (2R*) - 2 - [N - {(1R*, 2R*, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル)
 - 2 - (4 - メトキシカルボニルフェニル) - 1 - メチル - 4 - ペンテニル} -
 15 N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸及び (2R*) - 2
 - [N - {(1S*, 2S*, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 2 - (4 - メ
 トキシカルボニルフェニル) - 1 - メチル - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナ
 フチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸の製造

実施例27(4)と同様な反応を行い標題化合物の2つのジアステレオマーを
 20 それぞれ白色粉末として得た。

(2R*) - 2 - [N - {(1R*, 2R*, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) -
 2 - (4 - メトキシカルボニルフェニル) - 1 - メチル - 4 - ペンテニル} -
 N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸

¹H - NMR (CD₃COCD₃) δ : 0.94 and 1.01 (total 3H, each d, J =
 25 6.3Hz and 6.6Hz), 2.60 - 3.14 (6H, m), 3.30 - 3.49 (2H, m), 3.84 (3H,
 s), 4.50 - 4.62 and 4.80 - 5.50 (total 1H, each m), 4.84 - 5.09 (2H,
 m), 6.00 and 6.34 (total 1H, each d, J = 16.9Hz and 16.2Hz), 6.25
 - 6.34 and 6.67 (total 1H, m and dt, J = 7.2Hz, 16.2Hz), 7.26 - 7.
 33 (2H, m), 7.40 - 7.65 (7H, m), 7.82 - 7.98 (6H, m)

30 mp121 - 122 °C

FAB - MS : 649 (M + H)

(2R*) - 2 - [N - {(1S*, 2S*, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 2 - (4 - メトキシカルボニルフェニル) - 1 - メチル - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸

5 ¹H - NMR (CD₃COCD₃) δ : 0.93 and 1.00 (total 3H, each d, J = 6.4Hz and 6.6Hz), 2.60 - 3.51 (8H, m), 3.84 (3H, s), 4.51 - 4.62 and 4.80 - 5.30 (total 1H, each m), 4.86 (1H, brdd, J = 6.3Hz, 14.7Hz), 5.04 (1H, d, J = 15.8Hz), 6.03 and 6.34 (total 1H, each d, J = 16.0Hz and 16.5Hz), 6.30 - 6.41 and 6.67 (total 1H, m and dt, J = 7.1Hz, 16.0Hz), 7.27 - 7.34 (2H, m), 7.41 - 7.65 (7H, m), 7.82 - 8.01 (6H, m)
10 mp115 - 116°C

FAB - MS : 649 (M + H)

上記反応で原料として使用した (2R*) - 2 - [N - {(1RS, 2RS) - 4, 4 - ジエトキシ - 2 - (4 - メトキシカルボニルフェニル) - 1 - メチルブチル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸ジ - tert -
15 ブチルエステルに代えて、(2R*) - 2 - [N - (2 - ベンゾ [b] チエニルメチル) - N - {(1RS, 2RS) - 4, 4 - ジエトキシ - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) ブチル} カルバモイルメチル] コハク酸ジ - tert -
20 ブチルエステルを用い、他は実施例 61 と同様な反応を行って、実施例 62 と 63 の化合物を得た。

実施例 62

(2R*) - 2 - [N - (2 - ベンゾ [b] チエニルメチル) - N - {(1S*, 2S*, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} カルバモイルメチル] コハク酸

25 ¹H - NMR (CD₃OD) δ : 1.03 and 1.09 (total 3H, each d, J = 7.0Hz and 7.6Hz), 2.45 - 3.34 (8H, m), 4.26 - 4.28 and 4.71 - 5.05 (total 3H, each m), 5.77 and 6.26 (total 1H, each d, J = 16.2Hz and 15.8Hz), 5.91 and 5.92 (total 2H, each s), 6.33 and 6.66 (total 1H, each dt, J = 8.5Hz, 15.8Hz and 8.0Hz, 15.7Hz), 6.74 - 6.90 (3H, m),
30 7.10 - 7.82 (9H, m)

FAB - MS : 641 (M + H)

実施例 63

(2R*) - 2 - [N - (2 - ベンゾ [b] チエニルメチル) - N - {(1R*, 2R*, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} カルバモイルメチル] コハク酸

¹H - NMR (CD₃OD) δ : 1.03 and 1.08 (total 3H, each d, J = 6.7 Hz and 6.5 Hz), 2.50 - 3.50 (8H, m), 4.25 - 4.31 and 4.71 - 4.94 (total 3H, each m), 5.80 and 6.24 (total 1H, each d, each J = 15.8 Hz), 5.91 and 5.92 (total 2H, each s), 6.36 and 6.64 (total 2H, each dt, J = 7.6 Hz, 16.1 Hz and 7.6 Hz, 16.4 Hz), 6.69 - 6.91 (3H, m), 7.12 - 7.83 (9H, m)

FAB - MS : 641 (M + H)

実施例 64

(2R*) - 2 - [N - {(1RS, 2RS) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) ペンチル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸の製造

実施例 27 (3) で得られた (2R*) - 2 - [N - {(1RS, 2RS, 4Z) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸ジ - tert - ブチルエステル 100mg をエタノール 3ml に溶解し、10%パラジウム - 炭素触媒 11mg を加え、室温水素常圧下 48 時間接触還元した。触媒を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル = 7/1 → 4/1] により精製して、標題化合物のジ - tert - ブチル体 72mg (収率 68%) を無色油状物として得た。

上記で得られたエステル体 72mg をギ酸 2ml に溶解し、室温で 12 時間攪拌後、ギ酸を減圧留去することにより、標題化合物 63mg (収率定量的) を白色固体として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.86 - 0.96 (3H, m), 1.30 - 1.70 (4H, m), 2.30 - 3.60 and 3.98 - 4.10 (total 8H, each m), 4.40 - 5.20 (3H, m), 5.84 - 5.93 (2H, m), 6.40 - 6.46 and 6.56 - 6.73 (3H, m), 7.16 - 7.60

and 7.70 - 7.83 (11H, m)

FAB - MS : 637 (M + H)

上記反応で原料として使用した (2R*) - 2 - [N - {(1RS, 2RS, 4Z) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸ジ - tert - ブチルエステルに代えて、(2R*) - 2 - [N - (2 - ベンゾ [b] チエニルメチル) - N - {(1RS, 2RS, 4Z) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} カルバモイルメチル] コハク酸ジ - tert - ブチルエステル、(2R*) - 2 - [N - {(1R*, 2R*, 4Z) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 2 - (4 - メトキシカルボニルフェニル) - 1 - メチル - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸ジ - tert - ブチルエステルを用い、他は実施例 64 と同様な反応を行って、実施例 65 と 66 の化合物を得た。

15 実施例 65

(2R*) - 2 - [N - (2 - ベンゾ [b] チエニルメチル) - N - {(1RS, 2RS) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) ペンチル} カルバモイルメチル] コハク酸

¹H - NMR (CD₃OD) δ : 0.95 - 1.05 (3H, m), 1.27 - 1.60 (4H, m), 2.30 - 3.40 (8H, m), 4.10 - 4.20 and 4.60 - 5.00 (total 3H, each m), 5.90 (2H, s), 6.72 - 6.90 (3H, m), 7.10 - 7.80 (9H, m)

FAB - MS : 643 (M + H)

実施例 66

(2R*) - 2 - [N - {(1R*, 2R*) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 2 - (4 - メトキシカルボニルフェニル) - 1 - メチルペンチル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイルメチル] コハク酸

¹H - NMR (CD₃COCD₃) δ : 0.83 - 0.92 and 0.95 (total 3H, m and d, J = 6.0Hz), 1.04 - 2.30 (4H, m), 2.54 - 3.47 (8H, m), 3.86 (3H, s), 4.37 - 4.48 and 4.90 - 5.40 (total 1H, each m), 4.74 - 4.93 (2H, m), 7.28 - 7.36 (2H, m), 7.37 - 7.67 (7H, m), 7.78 - 7.97 (6H, m)

FAB - MS : 651 (M + H)

実施例 67

5 (3S, 4S) - 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 3 - カルボキシ - 4 - ヒドロキシブタン酸二ナトリウムの製造

10 (1) (2S, 3S) - 2 - [N - {(1R, 2R) - 4, 4 - ジエトキシ - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) ブチル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 5 - オキソテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの製造

15 参考例 1 の (2RS, 3SR, 5E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (2 - ナフチル) - 5 - ヘキセン - 2 - オールに代えて、参考例 10 で得られた (2S, 3R) - 5, 5 - ジエトキシ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) ペンタン - 2 - オールを用い、他は参考例 1 と同様な方法により得られた N - {(1R, 2R) - 4, 4 - ジエトキシ - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) ブチル} - 2 - ナフチルメチルアミン 61mg、参考例 11 で得られた (2S, 3S) - 3 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - オキソテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 35mg 及びトリエチルアミン 83 μ l をクロロホルム 2ml に溶解し、氷冷下 2 - クロロ - 1, 3 - ジメチルイミダゾリニウムクロリド 34mg のクロロホルム 0.5ml 溶液を加え、同温度で 30 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルにて抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1] により精製して、標題化合物 87mg (収率 96%) を無色油状物として得た。

25 (2) (3S, 4S) - 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 3 - カルボキシ - 4 - ヒドロキシブタン酸二ナトリウムの製造

30 上記 (1) の N - アシル化体を原料として用い、実施例 57 と同様な方法により標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.83 - 1.08 (3H, m), 2.30 - 3.20 (6H, m), 4.53 - 5.10 (4H, m), 5.85 and 5.89 (total 2H, each s), 5.80 - 6.95 (4H, m), 7.20 - 8.06 (12H, m)

FAB - MS : 695 (M + H)

5 実施例 68

(3S, 4S) - 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 3 - エトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシブタン酸ナトリウムの製造

10 (1) (2S, 3S) - 2 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 5 - オキソテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸エチルエステルの製造

15 実施例 67 (1) の化合物のエステルをギ酸により脱保護して得られた (2S, 3S) - 2 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 5 - オキソテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸 155mg、エタノール 13.5mg 及び 4 - ジメチルアミノピリジン 36.0mg をクロロホルム 2ml に溶解し、塩酸 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 57.0mg を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、クロロホルムにて抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル = 2/1] により精製して、標題化合物 123mg (収率 76%) を淡黄色油状物として得た。

25 (2) (3S, 4S) - 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 3 - エトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシブタン酸ナトリウムの製造

30 (2S, 3S) - 2 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル}

-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイル]-5-オキソテトラヒドロフラン-3-カルボン酸エチルエステル120mgをテトラヒドロフラン5mlと水2mlの混液に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液182 μ lを加え、室温で一夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=20/1 \rightarrow 10/1] により精製して、標題化合物33.0mg (収率26%) を無色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.94 and 1.08 (total 3H, each d, $J=6.1\text{Hz}$ and 6.6Hz), 1.19 and 1.29 (total 3H, each t, each $J=7.1\text{Hz}$), 2.35 - 3.15 (5H, m), 3.38 - 3.56 (1H, m), 4.14 and 4.23 (total 2H, each q, each $J=7.1\text{Hz}$), 4.48 - 5.15 (4H, m), 5.75 and 6.17 (total 2H, each s), 6.50 - 6.86 (3H, m), 7.23 - 8.00 (12H, m)

FAB-MS : 679 (M + H)

実施例69

4-[N-{(1R, 2R, 4E)-5-(2-ベンゾオキサゾリル)-1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-4-ペンテニル}-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイル]-3-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-3-ブテン酸の製造

(1) (3S, 4S) - 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 3 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシブタン酸メチルエステルの製造

実施例67(1)で得られた(2S, 3S) - 2 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 5 - オキソテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル193mgをテトラヒドロフラン5mlと水2mlの混合液に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.31mlを加え、室温で15時間攪拌した。反応液を1規定塩酸を加えて酸性(約pH4)とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。得られたカルボン酸を酢酸エチルに溶解し少過剰のジアゾメタンを室温で加え

た。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=2/1] により精製して、標題化合物202mg (収率定量的) を無色油状物として得た。

5 (2) 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 3 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシ - 3 - プテン酸メチルエステルの製造

10 (3S, 4S) - 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 3 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシブタン酸メチルエステル36mgをクロロホルム2mlに溶解し、Dess - Martin 試薬 (パーヨーデナン) 42mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の混合液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー [Kieselgel™60F₂₅₄, Art™5744 ; ヘキサン/酢酸エチル=3/2] により精製して、標題化合物14.7mg (収率41%) を無色油状物として得た。

20 (3) 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 3 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシ - 3 - プテン酸の製造

25 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 3 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシ - 3 - プテン酸メチルエステル9.9mgをテトラヒドロフラン3mlと水1mlの混合液に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液140 μlを加え、室温で4時間攪拌した。反応液を1規定塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー [Kieselgel™

30

60F₂₅₄、Art™5744；クロロホルム/メタノール=10/1]により精製して、標題化合物6.9mg (収率70%)を無色泡状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 - 1.06 (3H, m), 1.41 - 1.51 (9H, m),
2.30 - 3.29 (5H, m), 4.15 - 4.98 (4H, m), 5.88 - 6.34 (3H, m), 6.41 -
5 6.74 (4H, m), 7.21 - 7.88 (11H, m)

FAB-MS : 705 (M + H)

実施例68で使用したエタノールに代えて、対応するアルコールを用い、実施例68(1)と同様に処理して得られたエステルを実施例69と同様に処理することにより、実施例70~76の化合物を得た。

10 実施例70

4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル)カルバモイル] - 4-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニル-3-ブテン酸

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.82 - 1.07 (3H, m), 1.91 - 3.37 (5H, m),
3.62 - 5.01 (7H, m), 5.89 - 6.32 (3H, m), 6.48 - 6.79 (4H, m), 7.23 -
7.89 (11H, m)

FAB-MS : 663 (M + H)

実施例71

20 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル)カルバモイル] - 4-ヒドロキシ-3-イソプロポキシカルボニル-3-ブテン酸

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.98 - 1.07 (3H, m), 1.14 - 1.32 (6H, m),
2.32 - 3.67 (5H, m), 4.18 - 5.21 (5H, m), 5.89 - 6.34 (3H, m), 6.41 -
6.71 (4H, m), 7.21 - 7.89 (11H, m)

FAB-MS : 691 (M + H)

実施例72

30 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N - (2-

2-ナフチルメチル)カルバモイル]-3-シクロヘキシルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-3-ブテン酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.85 - 1.08 (3H, m), 1.13 - 1.90 (10H, m),
2.23 - 3.66 (5H, m), 4.17 - 5.01 (5H, m), 5.89 - 6.32 (3H, m), 6.42 -
5 6.75 (4H, m), 7.21 - 7.90 (11H, m)

FAB-MS : 731 (M + H)

実施例 73

4-[N-{(1R, 2R, 4E)-5-(2-ベンゾオキサゾリル)-1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-4-ペンテニル]-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイル]-4-ヒドロキシ-3-(2-メトキシエトキシ)カルボニル-3-ブテン酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 - 1.10 (3H, m), 2.27 - 3.40 (8H, m),
3.54 - 3.69 (2H, m), 4.03 - 5.00 (6H, m), 5.89 - 6.31 (3H, m), 6.49 -
10 6.78 (4H, m), 7.24 - 7.89 (11H, m)

FAB-MS : 707 (M + H)

実施例 74

4-[N-{(1R, 2R, 4E)-5-(2-ベンゾオキサゾリル)-1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-4-ペンテニル]-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイル]-3-ベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-3-ブテン酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.83 - 1.06 (3H, m), 2.29 - 3.40 (5H, m),
3.97 - 4.99 (4H, m), 5.14 - 5.30 (2H, m), 5.88 - 6.34 (3H, m), 6.42 -
20 6.77 (4H, m), 7.20 - 7.84 (16H, m)

FAB-MS : 739 (M + H)

実施例 75

4-[N-{(1R, 2R, 4E)-5-(2-ベンゾオキサゾリル)-1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-4-ペンテニル]-N-(2-ナフチルメチル)カルバモイル]-3-シクロペンチルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-3-ブテン酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.97 - 1.09 (3H, m), 1.50 - 1.90 (8H, m),

2.30 - 3.20 (5H, m), 4.20 - 5.00 (4H, m), 5.18 - 5.35 (1H, m), 5.89 - 5.92 (2H, m), 6.04 - 6.32 (1H, m), 6.45 - 6.75 (4H, m), 7.23 - 7.88 (11H, m)

FAB - MS : 717 (M + H)

5 実施例 76

4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - テトラヒドロフラニルオキシカルボニル) - 3 - ブテン酸

10 ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.80 - 1.10 (3H, m), 2.00 - 3.70 (7H, m), 3.70 - 4.00 (4H, m), 4.00 - 5.00 (4H, m), 5.40 - 5.50 (1H, m), 5.88 and 5.93 (total 2H, each s), 6.00 - 6.70 (5H, m), 7.20 - 7.90 (11H, m)

FAB - MS : 705 (M + H)

15 実施例 77

4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチルエトキシカルボニル) - 3 - ブテン酸の製造

20 実施例 68 で使用したエタノールに代えて、1, 3 - ビス (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - プロパノールを用い、得られたエステルを実施例 69 と同様な反応に付した後、シリル基を脱保護し、標題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.80 - 1.00 (3H, m), 2.20 - 5.00 (14H, m), 5.85 - 5.95 (2H, m), 6.00 - 6.80 (5H, m), 7.20 - 7.90 (11H, m)

25 FAB - MS : 723 (M + H)

実施例 78

3 - アリルオキシカルボニル - 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - ブテン酸の製造

30

実施例67で得られた (3S, 4S) - 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 3 - カルボキシ - 4 - ヒドロキシブタン酸二ナトリウム 69mg をジメチルホルムアミド 3ml に溶解し、アシルブロミド 19 μ l を加え、6時間攪拌した後、アシル
 5 ブロミド 19 μ l を追加し、更に 15 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、エチル
 エーテルにて抽出後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別
 後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキ
 サン/酢酸エチル = 3/2] で精製し、得られたジアリルエステルを実施例 69
 10 (2)、(3) と同様に処理することにより、標題化合物 17mg (収率 25%) を無
 色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 - 1.07 (3H, m), 2.30 - 3.68 (5H, m),
 4.16 - 5.40 (8H, m), 5.71 - 6.71 (8H, m), 7.20 - 7.89 (11H, m)

FAB - MS : 689 (M + H)

15 実施例 79

4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 1 - メチル - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 3 - カルボキシメチルカルボニル - 4 - ヒドロキシ - 3 - ブテン酸の製造

20 実施例 67 の (2S, 3S) - 3 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - オキソテトラ
 ラヒドロフラン - 2 - カルボン酸に代えて、参考例 14 で得られた (2RS,
 3SR) - 3 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - オキソテトラヒドロフラン - 2
 - カルボン酸を用い、他は実施例 67 と同様な方法により得られた (3RS,
 4SR) - 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1
 25 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N
 - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 3 - カルボキシ - 4 - ヒドロキシ
 ブタン酸二ナトリウムとプロモ酢酸 tert - ブチルエステルを用いて、他は実
 施例 78 と同様な反応を行うことにより、標題化合物を白色固体として得た。

30 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.95 - 1.13 (3H, m), 2.00 - 2.69 (5H, m),
 4.02 - 5.60 (6H, m), 5.80 - 6.80 (7H, m), 7.22 - 8.10 (11H, m).

FAB - MS : 729 (M + Na)

実施例 80

5 5 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 4 - エトキシカルボニル - 5 - ヒドロキシ - 4 - ペンテン酸の製造

(1) 5 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 4 - エトキシカルボニル - 5 - ヒドロキシペンタン酸エチルエステルの製造

10 参考例 1 の (2RS, 3SR, 5E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (2 - ナフチル) - 5 - ヘキセン - 2 - オールに代えて、参考例 10 で得られた (2S, 3R) - 5, 5 - ジエトキシ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) ペンタン - 2 - オールを用い、他は参考例 1 と同様な方法により得られた N - {(1R, 2R) - 4, 4 - ジエトキシ - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) ブチル} - 2 - ナフチルメチルアミンと参考例 13 で得られた 1 - アセトキシ - 1, 2, 4 - ブタントリカルボン酸 2, 4 - ジエチルエステルを実施例 67 (1) の方法で縮合反応に付した後、実施例 57 (2)、(3) と同様に処理することにより得られる 5 - アセトキシ - 5 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 4 - エトキシカルボニルペンタン酸エチルエステル 71mg をエタノール 2ml に溶解し、ナトリウムエトキシド 7mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ [ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1] で精製し、標題化合物 23mg (収率 34%) を得た。

25 (2) 5 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 4 - エトキシカルボニル - 5 - ヒド

ロキシ-4-ペンテン酸の製造

上記(1)の化合物を実施例69(2)、(3)と同様に処理することにより標題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 - 1.09 (3H, m), 1.22 - 1.32 (3H, m),
 5 2.14 - 2.95 (7H, m), 4.19 - 5.01 (6H, m), 5.89 - 6.74 (7H, m), 7.22 -
 7.90 (11H, m)

FAB-MS : 691 (M + H)

実施例81

5- [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-
 10 2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N - (2-
 ナフチルメチル) カルバモイル] - 4-tert-ブトキシカルボニル-5-ヒ
 ドロキシ-4-ペンテン酸の製造

実施例80の1-アセトキシ-1, 2, 4-ブタントリカルボン酸2, 4-ジエ
 チルエステルに代えて、1-アセトキシ-1, 2, 4-ブタントリカルボン酸2,
 15 4-ジ-tert-ブチルエステル [グルタル酸ジ-tert-ブチルエステルを出
 発原料として用い、他は参考例13と同様な方法で合成] を用い、実施例80と
 同様に処理することにより5-アセトキシ-5- [N - {(1R, 2R, 4E) - 5
 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-2 - (3, 4-メチレンジオキシ
 フェニル) - 4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイル]
 20 - 4-tert-ブトキシカルボニルペンタン酸tert-ブチルエステルを得た後、
 水酸化ナトリウム水溶液を用いて、アセトキシ基を水酸基へと変換し、実施
 例80(2)と同様な反応を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80 - 1.05 (3H, m), 1.22 - 1.52 (9H, m),
 1.80 - 2.90 (7H, m), 4.10 - 5.38 (6H, m), 5.88 - 6.74 (7H, m), 7.25 -
 25 7.92 (11H, m)

FAB-MS : 719 (M + H)

実施例82

4- [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-
 2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N - (2-
 30 ナフチルメチル) カルバモイル] - 4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル

- 3 - ブテン酸の製造

(1) (3S, 4S) - 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 4 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソテトラヒドロフランの製造

実施例 67 (1) の化合物のエステルをギ酸により脱保護して得られた (2S, 3S) - 2 - [N - {(1R, 2R) - 4, 4 - ジエトキシ - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) ブチル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 5 - オキソテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸 95mg をテトラヒドロフラン 3ml に溶解し、トリエチルアミン 42 μ l とクロロギ酸イソブチルエステル 39 μ l を氷冷下加えた。同温度で 30 分間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム 38mg を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー [Kieselgel™60F₂₅₄, Art™5744、; ヘキサン/酢酸エチル = 1/2] により精製して、標題化合物 39mg (収率 42%) を無色油状物として得た。

(2) (3S, 4S) - 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 4 - tert - ブチルジメチルシリルオキシメチル - 2 - オキソテトラヒドロフランの製造

(3S, 4S) - 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 4 - ヒドロキシメチル - 2 - オキソテトラヒドロフラン 56mg をジメチルホルムアミド 3ml に溶解し、イミダゾール 16mg と tert - ブチルジメチルシリルクロリド 27mg を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を水に注ぎエチルエーテルにて抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル = 2/1] で精製して、標題化合物を 39mg (収率 75%) を無色油状物として得た。

(3) 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 3 - プテン酸の製造

5 上記 (2) で得られた化合物を用い、他は実施例 69 と同様な反応を行った後、シリル基を脱保護し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 - 1.13 (3H, m), 2.19 - 5.22 (11H, m), 5.71 - 6.79 (7H, m), 7.19 - 7.88 (11H, m).

FAB - MS : 635 (M + Na)

10 実施例 83

4 - [N - {(1RS, 2RS, 5E) - 6 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 5 - ヘキセニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 3 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシ - 3 - プテン酸の製造

15 参考例 1 と同様な方法により得られた N - [(1RS, 2RS) - 5 - (1, 3 - ジオキサラン - 2 - イル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プチル] - 2 - ナフチルメチルアミンと参考例 4 で得られた (2RS, 3RS) - 3 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - オキソテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸を用い実施例 67 (1) の方法で縮合反応を行うことにより得られたアシル化体を実施例 27 (2)、(3) と同様に処理して得られた (4RS, 5RS) - 5 -
20 [N - {(1RS, 2RS, 5E) - 6 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 5 - ヘキセニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 2 - オキソテトラヒドロフラン - 4 - カルボン酸 - tert - ブチルエステルを用いて、実施例 69 と同様な方法により、標題
25 化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80 - 1.10 (3H, m), 1.40 - 1.50 (9H, m), 1.50 - 2.00 (4H, m), 2.60 - 3.60 (3H, m), 4.10 - 5.00 (4H, m), 5.80 - 7.00 (7H, m), 7.20 - 7.90 (11H, m).

FAB - MS : 718 (M + H)

30 実施例 84

5 (2S*, 3R*) - 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイル] - 1, 2, 3-ブタントリカルボン酸及び (2R*, 3S*) - 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイル] - 1, 2, 3-ブタントリカルボン酸の製造

10 (1) (2RS, 3SR) - 4 - [N - {(1R, 2R) - 4, 4-ジエトキシ-1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ブチル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイル] - 1, 2, 3-ブタントリカルボン酸トリエチルエステルの製造

15 参考例1の (2RS, 3SR, 5E) - 3 - (4-クロロフェニル) - 6 - (2-ナフチル) - 5-ヘキセン-2-オールに代えて、参考例10で得られた (2S, 3R) - 5, 5-ジエトキシ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ペンタン-2-オールを用い、参考例1と同様な方法により得られたN - {(1R, 2R) - 4, 4-ジエトキシ-1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ブチル} - 2-ナフチルメチルアミン150mg、参考例12で得られた (2RS, 3SR) - 1, 2, 3, 4-ブタンテトラカルボン酸2, 3, 4-トリエチルエステル
20 120mg及びトリエチルアミン205 μ lをクロロホルムに溶解し、氷冷下2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド83mgのクロロホルム1ml溶液を加え、同温度で30分間攪拌し、室温で更に30分間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/
25 酢酸エチル=5/1 \rightarrow 2/1] により精製して、標題化合物200mg (収率80%) を無色油状物として得た。

30 (2) (2S*, 3R*) - 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2-ベンゾオキサゾリル) - 1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 4-ペンテニル} - N - (2-ナフチルメチル) カルバモイル] - 1, 2, 3-ブタントリカルボン酸及び (2R*, 3S*) - 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2-ベン

ゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 1, 2, 3 - ブタントリカルボン酸の製造

上記 (1) で得られた N - アシル化体 196mg を実施例 27 と同様に処理して、
5 (2RS, 3SR) - 4 - [N - {(1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - ベンゾオキサゾリル) - 1 - メチル - 2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 4 - ペンテニル} - N - (2 - ナフチルメチル) カルバモイル] - 1, 2, 3 - ブタントリカルボン酸トリエチルエステルを製造し、得られたエステル体を高速液体クロマトグラフィー [Senshu Pak™, Silica - 5301 - N; ヘキサン/酢酸エチル =
10 2/1] を用いてジアステレオマーの関係にある 2 種の化合物を分離することにより、便宜上 (2S*, 3R*) - 体 [高速液体クロマトグラフィーにおける先行溶出成分] 及び (2R*, 3S*) - 体 [高速液体クロマトグラフィーにおける後溶出成分] と命名した標題化合物のエステル体、それぞれ 85mg (収率 39%)、97mg (収率 44%) を無色油状物として得た。次にそれぞれを別個にテ
15 トラヒドロフランに溶解し、30 等量の水酸化リチウム一水和物を水に溶解した溶液を加え、室温で 8 時間攪拌した。次いでテトラヒドロフランを減圧留去して均一な水溶液とし、更に 2 日間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出後、抽出液を無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣を中圧液体クロマトグラフィー
20 [Lobar column™, sizeB, RP - 8 (メルク社製); アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸水溶液 = 1/1] により精製した後、ヘキサン/酢酸エチルから結晶化し、(2S*, 3R*) - 体と命名した標題化合物 53mg (収率 69%) と (2R*, 3S*) - 体と命名した標題化合物 59mg (収率 70%) をそれぞれ白色粉末として得た。

25 (2S*, 3R*) - 体

¹H - NMR (CD₃OD) δ : 0.80 - 1.00 (3H, m), 2.30 - 3.60 (9H, m), 4.30 - 5.00 (3H, m), 5.80 - 6.00 (2H, m), 6.10 - 6.40 (1H, m), 6.60 - 6.90 (4H, m), 7.20 - 8.00 (11H, m)

FAB - MS : 693 (M + H)

30 (2R*, 3S*) - 体

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.80 - 1.05 (3H, m), 2.30 - 3.60 (9H, m),
4.30 - 5.00 (3H, m), 5.85 - 6.00 (2H, m), 6.20 - 6.40 (1H, m), 6.50 -
6.90 (4H, m), 7.20 - 7.90 (11H, m)

FAB-MS : 693 (M + H)

5 参考例 1

N - {(1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-5-
(2-ナフチル) - 4-ペンテニル} - 2-ナフチルメチルアミンの製造

(1) (E) - 3 - (4-クロロフェニル) - 6 - (2-ナフチル) - 5-ヘキセ
ン-2-オンの製造

10 p-クロロフェニルアセトン 2.56g をジメチルホルムアミド 5ml とベンゼ
ン 5ml の混液に溶解し、氷冷攪拌下、60%油性水素化ナトリウム 0.62g と (E)
- 3 - (2-ナフチル) - 2-プロベニルプロミド 3.50g のジメチルホルムア
ミド 8ml / ベンゼン 8ml 溶液を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 規定
塩酸を加えて酸性とし、水とエチルエーテルを加えて抽出後、有機層を飽和
食塩水で洗浄、次いで無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別
15 後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキ
サン/酢酸エチル = 5/1] により精製して、標題化合物 3.70g を得た。

(2) (2RS, 3SR, 5E) - 3 - (4-クロロフェニル) - 6 - (2-ナフチル)
- 5-ヘキセン-2-オールの製造

20 (E) - 3 - (4-クロロフェニル) - 6 - (2-ナフチル) - 5-ヘキセン
- 2-オン 4.78g をテトラヒドロフラン 30ml に溶解し、 -78°C で冷却攪拌
下、水素化トリ sec-ブチルホウ素リチウムの 1M テトラヒドロフラン溶液
14.3ml を加えて同温度で 2 時間攪拌した。反応液に、氷冷攪拌下、2 規定水
酸化ナトリウム水溶液 10ml を加え、続いて 30% 過酸化水素水 15ml を徐々に
25 滴下後、室温で 1 時間攪拌した。反応液にエチルエーテルと水を加えて抽出
し、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、無水
硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル = 15/1
→ 5/1] で精製して、標題化合物 4.06g を得た。

30 (3) (1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-5- (2

ーナフチル) - 4 - ペンテニルアミンの製造

(2RS, 3SR, 5E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (2 - ナフチル) -
5 5 - ヘキセン - 2 - オール 4.06g をテトラヒドロフラン 30ml に溶解し、氷冷
攪拌下、トリフェニルホスフィン 4.77g、アゾジカルボン酸ジエチルエステル
2.89ml 及びジフェニルりん酸アジド 4.77g を加えて室温で 30 分間攪拌した。
反応液を減圧乾固後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサ
10 ン/酢酸エチル = 50/1 → 30/1] で精製し、得られたアジド体をトリフェニ
ルホスフィン 3.2g と共に 10% 含水テトラヒドロフラン 100ml 中で 3 時間加
熱還流した。反応液を減圧乾固後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
10 フィー [塩化メチレン/メタノール = 50/1 → 20/1] で精製して、標題化合物
2.30g を得た。

(4) N - {(1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 5 -
- (2 - ナフチル) - 4 - ペンテニル} - 2 - ナフチルメチルアミンの製造

(1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (2 -
15 ナフチル) - 4 - ペンテニルアミン 0.75g をメタノール 10ml に溶解し、2 -
ナフトアルデヒド 0.34g を加えて室温で一晩攪拌した。反応液にテトラヒド
ロフラン 10ml を加えて析出した沈殿を溶解し、水素化ホウ素ナトリウム
84mg を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液にエチルエーテルと水を加え
て抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥
20 した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル = 7/1 → 3/1] で精製して、標題化合
物 0.76g を得た。

上記反応で原料として使用した p - クロロフェニルアセトン及び/又は
(E) - 3 - (2 - ナフチル) - 2 - プロペニルブロミド及び/又は 2 - ナフト
25 アルデヒドに代えて、対応するアリールアセトン誘導体及び/又はハロゲン
化物及び/又はアリールアルデヒド誘導体を用い、他は参考例 1 と同様な反
応を行って、N - {(1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メ
チル - 5 - (1 - ナフチル) - 4 - ペンテニル} - 2 - ナフチルメチルアミン、
N - {(1RS, 2RS) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (2 -
30 ナフチル) - ペンチル} - 2 - ナフチルメチルアミン、N - {(1RS, 2RS) - 2

- (4-クロロフェニル) - 1-メチル-4- (2-ナフトキシ) ブチル} -
2-ナフチルメチルアミン、N- {(1RS, 2RS) - 2- (4-クロロフェニル)
- 1-メチル-4- (2-ナフチル) ブチル} - 2-ナフチルメチルアミン、N
- {(1RS, 2RS) - 2- (4-クロロフェニル) - 1-メチル-6- (2-ナ
5 ナフチル) ヘキシル} - 2-ナフチルメチルアミン、N- {(1RS, 2RS) - 2-
(4-クロロフェニル) - 1-メチル-5-フェニル-4-ペンテニル} - 2-
ナフチルメチルアミン、N- {(1RS, 2RS, 4E) - 2- (4-メトキシフェニ
ル) - 1-メチル-5- (2-ナフチル) - 4-ペンテニル} - 2-ナフチル
メチルアミン、N- {(1RS, 2RS, 4E) - 2- (4-メチルフェニル) - 1-
10 メチル-5- (2-ナフチル) - 4-ペンテニル} - 2-ナフチルメチルアミ
ン、N- {(1RS, 2RS, 4E) - 1-メチル-5- (2-ナフチル) - 2- (4
-ニトロフェニル) - 4-ペンテニル} - 2-ナフチルメチルアミン、N-
{(1RS, 2RS, 4E) - 2- (4-フルオロフェニル) - 1-メチル-5- (2-
ナフチル) - 4-ペンテニル} - 2-ナフチルメチルアミン、N- {(1RS,
15 2RS, 4E) - 1-メチル-5- (2-ナフチル) - 2- (4-トリフルオロメ
チルフェニル) - 4-ペンテニル} - 2-ナフチルメチルアミン、N- {(1RS,
2RS, 4E) - 1-メチル-5- (2-ナフチル) - 2-フェニル-4-ペンテ
ニル} - 2-ナフチルメチルアミン、N- {(1RS, 2RS, 4E) - 1-メチル-
2- (6-メチル-3-ピリジル) - 5- (2-ナフチル) - 4-ペンテニル}
20 - 2-ナフチルメチルアミン、N- {(1RS, 2RS, 6E) - 2- (4-クロロフ
ェニル) - 1-メチル-7-フェニル-6-ヘプテニル} - 2-ナフチルメチ
ルアミン、N- {(1RS, 2RS, 6E) - 2- (4-クロロフェニル) - 1-メチ
ル-7- (2-ナフチル) - 6-ヘプテニル} - 2-ナフチルメチルアミン、N
- {(1RS, 2RS, 4E) - 2- (4-クロロフェニル) - 1-メチル-5- (2
-ナフチル) - 4-ペンテニル} - 3-キノリルメチルアミン、N- {(1RS,
25 2RS, 4E) - 2- (4-クロロフェニル) - 1-メチル-5- (2-ナフチル)
- 4-ペンテニル} - 3, 4-ジフルオロベンジルアミン、N- (2-ベンゾオ
キサゾリルメチル) - {(1RS, 2RS, 4E) - 2- (4-クロロフェニル) - 1
-メチル-5- (2-ナフチル) - 4-ペンテニル} アミン、N- (2-ベン
30 ゾ [b] チェニルメチル) - {(1RS, 2RS, 4E) - 2- (4-クロロフェニル)

-1-メチル-5-(2-ナフチル)-4-ペンテニル} アミン、N- {(1RS, 2RS, 4E) -1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-5-(2-ナフチル)-4-ペンテニル} -2-ナフチルメチルアミン、N- {(1RS, 2RS) -4, 4-ジエトキシ-1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ブチル} -2-ナフチルメチルアミン、N- (2-ベンゾ [b] フラニルメチル) - {(1RS, 2RS) -4, 4-ジエトキシ-1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ブチル} アミン、N- (2-ベンゾ [b] チエニルメチル) - {(1RS, 2RS) -4, 4-ジエトキシ-1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ブチル} アミン、N- [(1RS, 2RS) -4, 4-ジエトキシ-1-メチル-2-{3, 4-ビス(メトキシカルボニル)フェニル} ブチル] -2-ナフチルメチルアミン、N- (2-ベンゾ [b] チエニルメチル) - {(1RS, 2RS) -4, 4-ジエトキシ-2-(4-メトキシカルボニルフェニル) -1-メチルブチル} アミン、N- (2-ベンゾ [b] フラニルメチル) - {(1RS, 2RS) -4, 4-ジエトキシ-2-(4-メトキシカルボニルフェニル) -1-メチルブチル} アミン、N- (2-ベンゾ [b] チエニルメチル) - {(1RS, 2RS) -2-(4-シアノフェニル) -4, 4-ジエトキシ-1-メチルブチル} アミン、N- (5-ベンゾ [b] チエニルメチル) - {(1RS, 2RS) -4, 4-ジエトキシ-2-(4-メトキシカルボニルフェニル) -1-メチルブチル} アミン、N- {(1RS, 2RS) -2-(4-クロロフェニル) -4, 4-ジエトキシ-1-メチルブチル} -2-ナフチルメチルアミン、N- {(1RS, 2RS) -2-(4-シアノフェニル) -4, 4-ジエトキシ-1-メチルブチル} -2-ナフチルメチルアミン、N- {(1RS, 2RS) -2-(4-メトキシカルボニルフェニル) -1-メチルブチル} -2-ナフチルメチルアミン、N- {(1RS, 2RS, 4E) -2-(4-メトキシカルボニルフェニル) -1-メチル-5-(2-ナフチル)-4-ペンテニル} -2-ナフチルメチルアミン及びN- [(1RS, 2RS) -5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル) -1-メチル-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) ブチル] -2-ナフチルメチルアミンを得た。

参考例2

N - {(1S*, 2S*, 4E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (2 - ナフチル) - 4 - ペンテニル} - 2 - ナフチルメチルアミンの製造

p - クロロフェニル酢酸 7.0g を塩化チオニル 14ml に溶解し、60°C で 2 時間加熱後、減圧下に過剰の塩化チオニルを留去した。残渣をテトラヒドロフラン 5ml に溶解し、この液を予め (4S) - (-) - イソプロピル - 2 - オキサゾリジノン 4.4g と n - ブチルリチウムの 1.6M ヘキサン溶液 23.2ml をテトラヒドロフラン 50ml 中で、-78°C、1 時間攪拌した液に徐々に滴下し、滴下後同温度で 30 分間攪拌した。反応液に水とエチルエーテルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(4S) - N - (p - クロロフェニルアセチル) - 4 - イソプロピル - 2 - オキサゾリジノン 6.02g を得た。

上記で得られた 2 - オキサゾリジノン体 6.00g をテトラヒドロフラン 120ml に溶解し、-78°C で冷却攪拌下、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミドの 1M テトラヒドロフラン溶液 23.4ml を加えて 1 時間攪拌後、-78°C を保ちながら攪拌下、ヘキサメチルホスホリクトリアミド 21ml 及び 3 - (2 - ナフチル) - 2 - プロペニルプロミド 6.60g のテトラヒドロフラン溶液 (15ml) を加えて同温度で 1 時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/塩化メチレン = 1/1] で粗精製後、中圧液体クロマトグラフィー [ヘキサン/塩化メチレン = 2/1] により精製して、便宜上 (2S*) - 体、(2R*) - 体と命名した (4R) - N - {(2S*, 4E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ナフチル) - 4 - ペンテノイル} - 4 - イソプロピル - 2 - オキサゾリジノン (中圧液体クロマトグラフィーにおける先行溶出成分) 3.08g と (4R) - N - {(2R*, 4E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ナフチル) - 4 - ペンテノイル} - 4 - イソプロピル - 2 - オキサゾリジノン (中圧液体クロマトグラフィーにおける後溶出成分) 3.25g を得た。

上記で得られた (2S*) - 体 3.08g をテトラヒドロフラン 130ml と水 38ml の混液に溶解し、氷冷攪拌下、30% 過酸化水素水 4.9ml を加えた後、更に水酸化リチウム一水和物 0.67g を加えて氷冷下に 1 時間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウムを加えて過酸化水素を分解後、2 規定塩酸及び酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をテトラヒドロフラン 51ml に溶解し、1, 1' - カルボニルジイミダゾール 1.59g を加えて 1 時間室温で攪拌後、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン 4.94g と N, N - ジイソプロピルエチルアミン 8.8ml を加えて 2 時間室温で攪拌した。反応液に 1 規定塩酸とエチルエーテルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル = 5/1] により精製して、(2S*, 4E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ナフチル) - 4 - ペンテン酸 N, O - ジメチルヒドロキサミド 2.70g を得た。

上記で得られたヒドロキサム酸誘導体 2.70g をエチルエーテル 83ml に溶解し、氷冷攪拌下、メチルリチウムの 1.5M エチルエーテル溶液 9.5ml を加えて同温度で 30 分間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて抽出し、常法により後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル = 5/1] により精製して、(3S*, 5E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (2 - ナフチル) - 5 - ヘキセン - 2 - オン 1.98g を得た。

上記で得られたケトン体 1.95g をテトラヒドロフラン 62ml に溶解し、-78°C で冷却攪拌下、水素化トリ - sec - ブチルホウ素リチウムの 1M テトラヒドロフラン溶液 7.0ml を加えて同温度で 30 分間攪拌した。反応液に 0.5N 水酸化ナトリウム水溶液 20ml を加えた後、30% 過酸化水素水 10ml を滴下し、滴下後室温で 30 分間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて抽出し、常法により後処理後、中圧液体クロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル = 5/1] により精製して、(2S*, 3S*, 5E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (2 - ナフチル) - 5 - ヘキセン - 2 - オール 1.91g を得た。

上記で得られたアルコール体 1.81g をテトラヒドロフラン 18ml に溶解し、氷冷攪拌下、トリフェニルホスフィン 2.11g、アゾジカルボン酸ジエチルエス

テル1.27ml及びジフェニルりん酸アジド1.73gを加えて室温で30分間攪拌した。反応液を減圧乾固後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=50/1] で精製して、(4S*, 5S*, 5E) - 5 - アジド - 4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2 - ナフチル) - 1 - ヘキセン1.59gを得た。

上記で得られたアジド体1.59gをテトラヒドロフラン36mlと水3mlの混液に溶解し、トリフェニルホスフィン1.3gを加えて1時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷後、エチルエーテルと水を加えて抽出し、常法により後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [塩化メチレン/メタノール=50/1→30/1] により精製して、(1S*, 2S*, 4E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (2 - ナフチル) - 4 - ペンテニルアミン0.88gを得た。

上記で得られたアミン体0.84gをメタノール25mlに溶解し、2 - ナフトアルデヒド0.43gを加えて還流下に30分間加熱した。反応液を室温まで放冷後、テトラヒドロフラン10mlを加えて沈澱を溶解し、次いで水素化ホウ素ナトリウム0.21gを加えて室温で30分間攪拌した。反応液に水とエチルエーテルを加えて抽出し、常法により後処理後、中圧液体クロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=10/1→4/1] により精製して、標題化合物0.76g、 $[\alpha]_D^{20} + 23.8^\circ$ (c 0.992, クロロホルム)、を得た。

上記反応で中間体として得られた (4R) - N - {(2R*, 4E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (2 - ナフチル) - 4 - ペンテノイル} - 4 - イソプロピル - 2 - オキサゾリジノンを使い、他は上記参考例2と同様な反応を行うことにより、標題化合物と鏡像異性の関係にある、N - {(1R*, 2R*, 4E) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 5 - (2 - ナフチル) - 4 - ペンテニル} - 2 - ナフチルメチルアミン、 $[\alpha]_D^{20} - 23.5^\circ$ (c 1.012, クロロホルム)、を得た。

参考例3

1, 2, 3 - プロパントリカルボン酸1, 2 - ジ - tert - ブチルエステルの製造及びその光学分割

リチウムジイソプロピルアミドの1.5Mシクロヘキサン溶液13.1mlをテト

ラヒドロフラン10mlに溶解し、 -70°C で冷却攪拌下、酢酸ベンジル2.96gの
テトラヒドロフラン溶液(10ml)を加えて同温度で30分間攪拌した。次いで
マレイン酸ジ-tert-ブチルエステル2.96gのテトラヒドロフラン溶液
(10ml)を滴下し、同温度で30分間攪拌した。反応液に水20ml及びエチル
5 エーテル50mlを加えて抽出し、有機層を分取後、飽和食塩水で洗浄し、無水
硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をジオキサン
50mlに溶解し、10%パラジウム-炭素触媒0.4gを加えて、室温水素常圧下、
20時間接触還元した。触媒を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をヘキサンで
処理して得られた沈殿を濾取後、乾燥することにより、標題化合物3.02gを無
10 色結晶性粉末、 $\text{mp}55-57^{\circ}\text{C}$ 、として得た。

上記で得られたジ-tert-ブチルエステル12.97gとシンコニジン13.24g
を四塩化炭素1Lに加熱して溶解後、種結晶を加えて室温で24時間放置した。
結晶を濾取後、再び四塩化炭素1Lに熱時溶解し、種結晶を加えて室温で24時
15 間放置する操作を更に2度繰り返すことにより、便宜上(S*)-体と命名し
た標題化合物のシンコニジン塩6.66g、 $[\alpha]_D^{20} - 62.7^{\circ}$ (c 1.0, クロロホルム)
を μ を得た。

上記で得られたシンコニジン塩を、氷冷下、エチルエーテルと1規定塩酸の
混液に溶解し、有機層を分取後、常法により後処理することにより、標題化
20 合物の(S*)-体、 $[\alpha]_D^{20} + 4.44^{\circ}$ (c 0.92, クロロホルム)を無色油状物と
して得た。

上記の光学分割操作の際に得られたもう一方の鏡像異性体を多く含む画分
を遊離の酸に変換後、キニーネを用いてイソプロピルエーテル中で同様の操
作を行うと、便宜上(R*)-体と命名した鏡像異性体を得られた。

参考例4

25 (2RS, 3RS) - 3 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - オキシテトラヒドロ
フラン - 2 - カルボン酸の製造

(1) (2RS, 3SR) - 2 - ジフェニルメトキシカルボニル - 5 - オキシテトラ
ヒドロフラン - 3 - カルボン酸の製造

(2RS, 3SR) - 5 - オキシテトラヒドロフラン - 2, 3 - ジカルボン酸
30 262mgをアセトン5mlに溶解し、ジフェニルジアゾメタン291mgを加えて

室温で20分間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=100/1→10/1] により精製して、標題化合物163mgを白色粉末として得た。

5 (2) (2RS, 3RS) - 5 - オキソテトラヒドロフラン - 2, 3 - ジカルボン酸 3 - tert - ブチル 2 - ジフェニルメチルエステルの製造

(2RS, 3SR) - 2 - ジフェニルメトキシカルボニル - 5 - オキソテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸163mg、4 - ジメチルアミノピリジン59mg及び tert - ブタノール36mgを塩化メチレン4mlに溶解し、塩酸1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド110mgを加えて室温で13時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈後、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=10/1] により精製して、標題化合物148mgを無色油状物として得た。

15 (3) (2RS, 3RS) - 3 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - オキソテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸の製造

(2RS, 3RS) - 5 - オキソテトラヒドロフラン - 2, 3 - ジカルボン酸 3 - tert - ブチル 2 - ジフェニルメチルエステル148mgを酢酸エチル4mlに溶解し、10%パラジウム - 炭素触媒15mgを加え、室温水素常圧下、15時間接触還元した。触媒を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をベンゼンで洗浄して、標題化合物66mgを白色結晶性粉末として得た。

参考例5

1, 2, 2, 3 - プロパンテトラカルボン酸 2, 2, 3 - トリ - tert - ブチルエステルの製造

25 60%油性水素化ナトリウム1.2gをジメチルホルムアミド30mlに懸濁し、氷冷攪拌下、マロン酸ジ - tert - ブチルエステル3.0gのジメチルホルムアミド3ml溶液を滴下した。同温度で30分間攪拌後、プロモ酢酸 tert - ブチルエステル2.7gのジメチルホルムアミド3ml溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。次いで、プロモ酢酸ベンジル3.5gのジメチルホルムアミド3ml溶液を加え、更に室温で2時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、

エチルエーテルで抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣をエタノール75mlに溶解し、10%パラジウム-炭素触媒350mgを加え、室温水素常圧下、12時間接触還元した。触媒を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=5/1→クロロホルム/メタノール=10/1] により精製して、標題化合物2.96gを無色油状物として得た。

参考例6

1, 1, 2, 3-プロパンテトラカルボン酸1, 2, 3-トリ-tert-ブチルエステルの製造

60%油性水素化ナトリウム30mgをテトラヒドロフラン4mlに懸濁し、氷冷攪拌下、マロン酸ベンジルtert-ブチル186mgのテトラヒドロフラン1ml溶液を滴下して、同温度で20分間攪拌した。同じく氷冷攪拌下にマレイン酸ジ-tert-ブチルエステル143mgのテトラヒドロフラン1ml溶液を滴下し、同温度で3時間、次いで室温で2時間更に60°Cで1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をエタノール3mlに溶解後、10%パラジウム-炭素触媒30mgを加え、室温水素常圧下、12時間接触還元した。触媒を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=10/1] により精製して、標題化合物207mgを無色油状物として得た。

参考例7

(1S, 2R) - 1 - アセトキシ - 1, 2, 3 - プロパントリカルボン酸1, 2 - ジエチルエステルの製造

(1) (1S, 2R) - 1 - アセトキシ - 1, 2, 3 - プロパントリカルボン酸3-ベンジル 1, 2 - ジエチルエステルの製造

リチウムジイソプロピルアミドの2Mシクロヘキサン溶液5.2mlをテトラヒドロフラン10ml溶液に溶解し、-78°C窒素雰囲気下、(S) - リンゴ酸ジエチルエステル2gのテトラヒドロフラン5ml溶液を滴下した。反応液を1時

間かけて、徐々に -20°C まで昇温させた後、再び -78°C まで冷却し、プロモ酢酸ベンジル1.32gのテトラヒドロフラン5ml溶液を加え、 $-78^{\circ}\text{C}\sim-20^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した。1規定クエン酸水溶液10mlを加え、エチルエーテルで抽出後、エーテル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=10/1 \rightarrow 3/1] で精製後、得られた(1S, 2R) -1-ヒドロキシ-1, 2, 3-プロパントリカルボン酸3-ベンジル 1, 2-ジエチルエステルをピリジン6mlに溶解し、無水酢酸3mlを加えて室温で12時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=3/1] により精製して、標題化合物966mgを無色油状物として得た。

(2) (1S, 2R) -1-アセトキシ-1, 2, 3-プロパントリカルボン酸1, 2-ジエチルエステルの製造

(1S, 2R) -1-アセトキシ-1, 2, 3-プロパントリカルボン酸3-ベンジル 1, 2-ジエチルエステル966mgをエタノール9mlに溶解し、10%パラジウム-炭素触媒40mgを加え、室温水素常圧下、3時間接触還元した。触媒を濾別後、溶媒を減圧留去して、標題化合物737mgを無色油状物として得た。

参考例8

1-メトキシ-1, 2, 3-プロパントリカルボン酸2, 3-ジメチルエステル
の製造

(1) 1-メトキシ-1, 2, 3-プロパントリカルボン酸1-tert-ブチル 2, 3-ジメチルエステルの製造

メトキシ酢酸tert-ブチル731mgのテトラヒドロフラン10ml溶液に、 -78°C 窒素雰囲気下、リチウムジイソプロピルアミドの1.5Mシクロヘキサン溶液3.33mlを滴下し、続いてマレイン酸ジメチル721mgのテトラヒドロフラン5ml溶液を滴下後、同温度で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、氷水と酢酸エチルを加えて抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=5/1] により精製して、標題化合物567mgを淡黄色油状物として

得た。

(2) 1-メトキシ-1, 2, 3-プロパントリカルボン酸2, 3-ジメチルエステルの製造

1-メトキシ-1, 2, 3-プロパントリカルボン酸1-tert-ブチル 2, 3-ジメチルエステル567mgを塩化メチレン3mlに溶解し、トリフルオロ酢酸3mlを加えて室温で2.5時間攪拌した。反応液を減圧乾固後、残渣にトルエンを加えて再度減圧乾固し、標題化合物457mgを無色油状物として得た。

参考例9

3-メトキシカルボニル-4-メトキシカルボニルメチルアジピン酸6-メチルエステルの製造

(1) 3-メトキシカルボニル-4-メトキシカルボニルメチルアジピン酸1-ベンジル 6-メチルエステルの製造

3-メトキシカルボニルメチルグルタル酸ジメチルエステル600mgのテトラヒドロフラン5ml溶液に、-78℃窒素雰囲気下、1.5Mリチウムジイソプロピルアミドシクロヘキサン溶液1.36ml及びヘキサメチルホスホルアミド0.54mlを滴下し、同温度で1.5時間攪拌後、プロモ酢酸ベンジル620mgのテトラヒドロフラン溶液を加えて更に1時間攪拌した。反応液を、1時間を要して室温まで昇温後、同温度で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エチルエーテルにて抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣を中圧液体カラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=3/1] により精製して、標題化合物555mgを無色油状物として得た。

(2) 3-メトキシカルボニル-4-メトキシカルボニルメチルアジピン酸6-メチルエステルの製造

3-メトキシカルボニル-4-メトキシカルボニルメチルアジピン酸1-ベンジル 6-メチルエステル555mgを1, 4-ジオキサン3mlに溶解し、10%パラジウム-炭素触媒198mgを加え、室温水素常圧下、12時間接触還元した。触媒を濾別後、溶媒を減圧留去し、標題化合物415mgを無色油状物として得た。

参考例10

(2S, 3R) - 5, 5 - ジエトキシ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル)
ペンタン - 2 - オールの製造

(2RS, 3RS) - 5, 5 - ジエトキシ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) ペンタン - 2 - オール 31.98g [3, 4 - メチレンジオキシフェニルアセトンとヨードアセトアルデヒドジエチルアセタールを原料に用い、参考例 1
5 (1)、(2) と同様な方法により合成] をビニルアセタート 320ml に溶解し、トリエチルアミン 15.1ml を加えた。次いで固定化リパーゼ (トヨチーム LIP) 1.0g を加え、30°C で 16 時間攪拌した。更に固定化リパーゼ 0.9g を加え同温度で 46 時間攪拌後、不溶物を濾去した。濾液を酢酸エチルで希釈した後、1
10 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 → 1/1] により精製して、標題化合物 16.05g、 $[\alpha]_D^{20} - 31.8^\circ$ (c 1.0, メタノール) を無色油状物として得、更に (2R, 3S) - 2 - アセトキシ - 5, 5 -
15 ジエトキシ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) ペンタン 18.40g を無色油状物として得た。なお標題化合物の立体絶対配置は、Mosher 法 [ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.)、第 113 巻、4092 頁 (1991 年) 参照] を用い決定した。

参考例 11

20 (2S, 3S) - 3 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - オキシテトラヒドロフラン
ン - 2 - カルボン酸の製造

(1) (1S, 2R) - 1 - ヒドロキシ - 1, 2, 3 - プロパントリカルボン酸 3 - tert - ブチル 1, 2 - ジエチルエステルの製造

n - ブチルリチウムの 1.69M ヘキサン溶液 31ml をテトラヒドロフラン
25 30ml に溶解し、氷冷下ジイソプロピルアミン 7.1ml を加え、同温度で 30 分間攪拌した後、-78°C に冷却した。(S) - リンゴ酸ジエチルエステル 4.94g のテトラヒドロフラン 20ml 溶液を -50°C 以下で滴下し、-20°C にて 1.5 時間攪拌した。反応液を -78°C に冷却後、プロモ酢酸 tert - ブチルエステル 5.58g とヘキサメチルりん酸トリアミド 4.66g のテトラヒドロフラン 20ml 溶液
30 を -50°C 以下で滴下した後、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を 0.5 規定塩

酸150mlに注ぎ、ジエチルエーテルにて抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン/酢酸エチル=5/1→4/1〕により精製して、
5 標題化合物3.88gを黄色油状物として得た。

(2) (2S, 3R) - 5 - オキシテトラヒドロフラン - 2, 3 - ジカルボン酸の製造
(1S, 2R) - 1 - ヒドロキシ - 1, 2, 3 - プロパントリカルボン酸 3 - tert - ブチル 1, 2 - ジエチルエステル16.49g、酢酸100ml及び濃塩酸50mlを混合し、70°Cで5時間攪拌した。減圧下酢酸及び塩酸を留去した後、残渣を再
10 び酢酸100ml、濃塩酸50mlに溶解し、70°Cで12時間攪拌した。酢酸及び塩酸を減圧留去後、残渣にトリフルオロ酢酸100mlを加え、60°Cで5時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧下留去し、残渣をヘキサン - 酢酸エチルから結晶化することにより標題化合物9.38gを白色粉末として得た。

(3) (2S, 3R) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 5 - オキシテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸の製造
15

(2S, 3R) - 5 - オキシテトラヒドロフラン - 2, 3 - ジカルボン酸5.2gをアセトン88mlに溶解し、1, 1' - ジシクロヘキシルカルボジイミド6.5gを加え、室温で2時間攪拌した。反応液にベンジルアルコール3.26mlを加え、同温度で12時間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリ
20 カゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン/酢酸エチル=4/1→クロロホルム/メタノール=50/1〕により精製して、標題化合物7.93gを黄色固体として得た。

(4) (2S, 3S) - 5 - オキシテトラヒドロフラン - 2, 3 - ジカルボン酸 2 - ベンジル 3 - tert - ブチルエステルの製造

(2S, 3R) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 5 - オキシテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸7.93gをクロロホルム75mlに溶解し、4 - ジメチルアミノピリジン5.5g、塩酸1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド8.6g及びtert - ブチルアルコール5.7mlを順次加え、室温で60時間攪拌した。反応液を氷冷した1規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。
30 有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧

留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル=5/1] により精製して、標題化合物6.48gを白色固体として得た。

(5) (2S, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニル-5-オキシテトラヒドロフラン-2-カルボン酸の製造

5 (2S, 3S) - 5-オキシテトラヒドロフラン-2, 3-ジカルボン酸2-ベンジル 3-tert-ブチルエステル6.4gを酢酸エチル80mlに溶解し、10%パラジウム-炭素触媒640mgを加え、室温水素常圧下3時間接触還元した。触媒を濾別後、濾液を減圧乾固し、標題化合物4.39gを白色固体として得た。

参考例 12

10 (2RS, 3SR) - 1, 2, 3, 4-ブタンテトラカルボン酸2, 3, 4-トリエチル
エステルの製造

(2RS, 3SR) - 1, 2, 3, 4-ブタンテトラカルボン酸テトラエチルエステル1.17gをエタノール5mlと水5mlの混液に溶解し、水酸化リチウム-水合物142mgを加え、室温で一夜攪拌した。エタノールを減圧下留去した後、ジエチルエーテルを加え分液した。水層を分取し、1規定塩酸を加えて酸性とした後、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにより乾燥し、乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=100/1→30/1] により精製して、標題化合物460mgを無色油状物として得た。

20 参考例 13

1-アセトキシ-1, 2, 4-ブタントリカルボン酸2, 4-ジエチルエステル
の製造

(1) 4-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 3-ブタンジカルボン酸ジエチルエステルの製造

25 グルタル酸ジエチルエステル2.0gとベンズアルデヒド1.1gをテトラヒドロフラン30mlに溶解し、-78°C窒素雰囲気下、1.5Mリチウムジイソプロピルアミドシクロヘキサン溶液8.5mlを滴下し、同温度で1.5時間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣を中圧液体クロマトグラフィー [Lobor

30

column™、size C、Lichroprep™Si60 (メルク社製)；ヘキサン／酢酸エチル= 3／1] により精製して、標題化合物 1.56g を無色油状物として得た。

(2) 4-アセトキシ-4-フェニル-1, 3-ブタンジカルボン酸ジエチルエステルの製造

5 4-ヒドロキシ-4-フェニル-1, 3-ブタンジカルボン酸ジエチルエステル500mg、ピリジン5ml及び無水酢酸1mlの混合液にジメチルアミノピリジン5mgを加え、室温で終夜攪拌した。反応液に2規定塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を2規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン／酢酸エチル= 4／1] で精製し、標題化合物 497mg を無色油状物として得た。

(3) 1-アセトキシ-1, 2, 4-ブタントリカルボン酸2, 4-ジエチルエステルの製造

15 4-アセトキシ-4-フェニル-1, 3-ブタンジカルボン酸ジエチルエステル269mg、四塩化炭素6ml、アセトニトリル6ml及び水8.9mlを混合し、氷冷下りん酸二ナトリウム12水和物1.43g、過ヨウ素酸ナトリウム856mg及び塩化ルテニウム25mgを加え室温で15時間攪拌した。塩化ルテニウム30mgと過ヨウ素酸ナトリウム500mgを加え、24時間攪拌した後、再び塩化ルテニウム30mgを加え、更に24時間攪拌した。不溶物を濾別後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクロロホルムで洗浄し、濾液と洗液を混合した後、水層を分取した。得られた水層を3規定塩酸を用いて酸性とした後、エチルエーテルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去し、標題化合物 128mg を白色固体として得た。

参考例 14

(2RS, 3SR) - 3-tert-ブトキシカルボニル-5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸の製造

(1) (2RS, 3SR) - 5-オキソテトラヒドロフラン-2, 3-ジカルボン酸2-ベンジル 3-tert-ブチルエステルの製造

参考例 11 (3) で、市販の (4RS, 5SR) - 2 - オキソテトラヒドロフラン
- 4, 5 - ジカルボン酸を原料として用い他は参考例 11 (3) と同様な反応を
行うことにより得られた (2RS, 3SR) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 5
- オキソテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸 3.38g をテトラヒドロフラン
100ml に溶解し、N, N' - ジイソプロピル - O - tert - ブチルイソウレア 7.
69g を加え、室温で 4 日間攪拌した。不溶物を濾過した後、濾液を減圧下濃縮
し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル =
5/1] で精製して、標題化合物 2.70g を無色油状物として得た。

(2) (2RS, 3SR) - 3 - tert - ブトキシカルボニル - 5 - オキソテトラヒド
ロフラン - 2 - カルボン酸の製造

(2RS, 3SR) - 5 - オキソテトラヒドロフラン - 2, 3 - ジカルボン酸 2 -
ベンジル 3 - tert - ブチルエステル 2.70g を酢酸エチル 30ml に溶解し、10
%パラジウム - 炭素触媒 300mg を加え、室温常圧水素下で 3 時間接触還元し
た。触媒を濾別後、濾液を減圧乾固し、標題化合物 1.86g を白色固体として得
た。

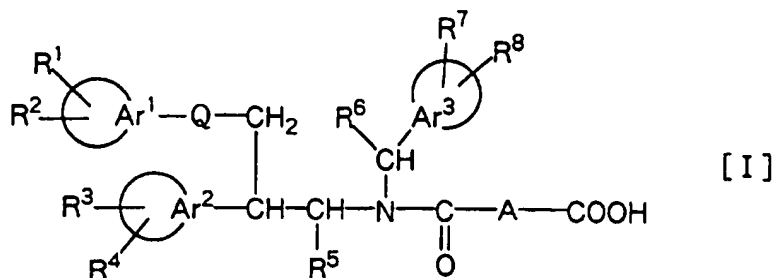
産業上の利用可能性

本発明の化合物は、優れた蛋白質 - フェルネシルトランスフェラーゼ
(PFT) 阻害作用を有するので抗腫瘍剤として有用である。

請求の範囲

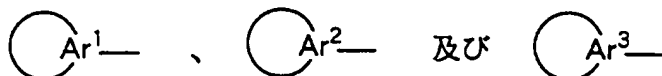
(1) 一般式 [I]

5



10

[式中、

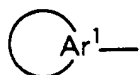


15

は同一又は異なって、アリーール基又は複素芳香環基を；Aは低級アルキル基、
 水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低
 級カルボキシアルキル基、アリーール基及びアラルキル基からなる群より選ば
 れる置換基を有していてもよい炭素数2ないし8の飽和又は不飽和脂肪族炭
 20 化水素基を；Qは $-(CH_2)_m-$ （ここにおいて、mは1ないし6の整数を意味
 する）又は $-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$ （ここにおいて、Wは酸素原子、硫
 黄原子、ビニレン基又はエチニレン基を；n及びpは同一又は異なって、0な
 いし3の整数を意味する）で表される基を；R¹は水素原子、ハロゲン原子、水
 酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はハロゲン原子、低級アルキ
 ル基及び低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよ
 いアリーール基若しくは複素芳香環基を；R²、R⁷及びR⁸は同一又は異なって、
 25 水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を；
 R³及びR⁴は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、
 ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カル
 バモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキル基、低級ヒドロキ
 シアルキル基、低級フルオロアルキル基又は低級アルコキシ基を；R⁵は低級
 30 アルキル基を；R⁶は水素原子又は低級アルキル基を意味する] で表される化

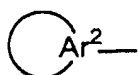
合物、その医薬として許容されうる塩又はエステル。

(2)



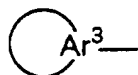
5 がフェニル基、ナフチル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基又はベンゾオキサゾリル基である請求項1記載の化合物。

(3)



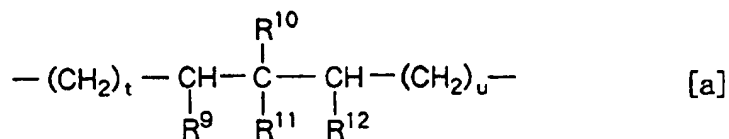
10 がフェニル基である請求項1記載の化合物。

(4)



15 がナフチル基、ベンゾフラニル基又はベンゾチエニル基である請求項1記載の化合物。

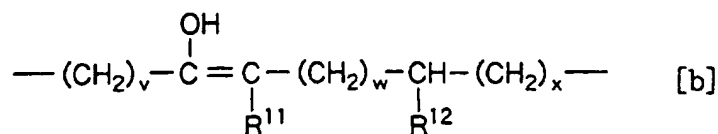
(5) A が式 [a]



20 (ここにおいて、R⁹は水素原子、水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシ基又はカルボキシル基を；R¹⁰は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基又は低級カルボキシアルキル基を；R¹¹は水素原子、低級ヒドロキシアルキル基又はカルボキシル基を；R¹²は水素原子、水酸基又はカルボキシル基を；t及びuは同一又は異なって、0ないし2の整数を意味する)

25 で表される基である請求項1記載の化合物。

(6) A が式 [b]

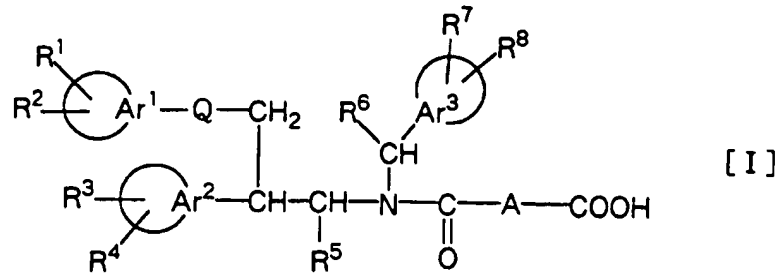


30 (ここにおいて、R¹¹は水素原子、低級ヒドロキシアルキル基又はカルボキシ

ル基を； R^{12} は水素原子、水酸基又はカルボキシル基を； v は0又は1を； w 及び x は同一又は異なって、0ないし2の整数を意味する)で表される基である請求項1記載の化合物。

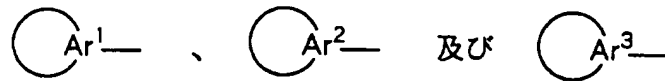
(7) 一般式 [I]

5



10

[式中、



15

は同一又は異なって、アリール基又は複素芳香環基を；Aは低級アルキル基、水酸基、低級ヒドロキシアルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級カルボキシアルキル基、アリール基及びアラルキル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい炭素数2ないし8の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素基を；Qは $-(CH_2)_m-$ (ここにおいて、 m は1ないし6の整数を意味する) 又は $-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$ (ここにおいて、Wは酸素原子、硫黄原子、ビニレン基又はエチニレン基を； n 及び p は同一又は異なって、0ないし3の整数を意味する)で表される基を； R^1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、又はハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよいアリール基若しくは複素芳香環基を； R^2 、 R^7 及び R^8 は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を； R^3 及び R^4 は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級フルオロアルキル基又は低級アルコキシ基を； R^5 は低級アルキル基を； R^6 は水素原子又は低級アルキル基を意味する]で表される化

30

合物、その医薬として許容されうる塩又はエステルを有効成分とする抗腫瘍剤。

5

10

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01588

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07C233/13, 233/25, C07D213/40, 261/08, 307/68, 405/12, A61K31/19, 31/34, 31/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07C233/13, 233/25, C07D213/40, 261/08, 307/68, 405/12, A61K31/19, 31/24, 31/42

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 5-213992, A (Merck & Co., Inc.), August 24, 1993 (24. 08. 93), &EP, 535730, A&US, 5340828, A	1-7
A	JP, 5-279290, A (Merck & Co., Inc.), October 26, 1993 (26. 10. 93) &EP, 547670, A&US, 5260465, A	1-7

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
November 28, 1995 (28. 11. 95)

Date of mailing of the international search report
December 19, 1995 (19. 12. 95)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer
Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl⁶ C07C233/13, 233/25, C07D213/40, 261/08,
 307/68, 405/12, A61K31/19, 31/34, 31/42

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl⁶ C07C233/13, 233/25, C07D213/40, 261/08,
 307/68, 405/12, A61K31/19, 31/34, 31/42

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 5-213992, A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド), 24. 8月. 1993 (24. 08. 93) & EP, 535730, A&US, 5340828, A	1-7
A	JP, 5-279290, A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド), 26. 10月. 1993 (26. 10. 93) & EP, 547670, A&US, 5260465, A	1-7

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 11. 95

国際調査報告の発送日

19 12 95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号 100
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐藤 修

4 H 7 1 0 6

電話番号 03-3581-1101 内線

3445